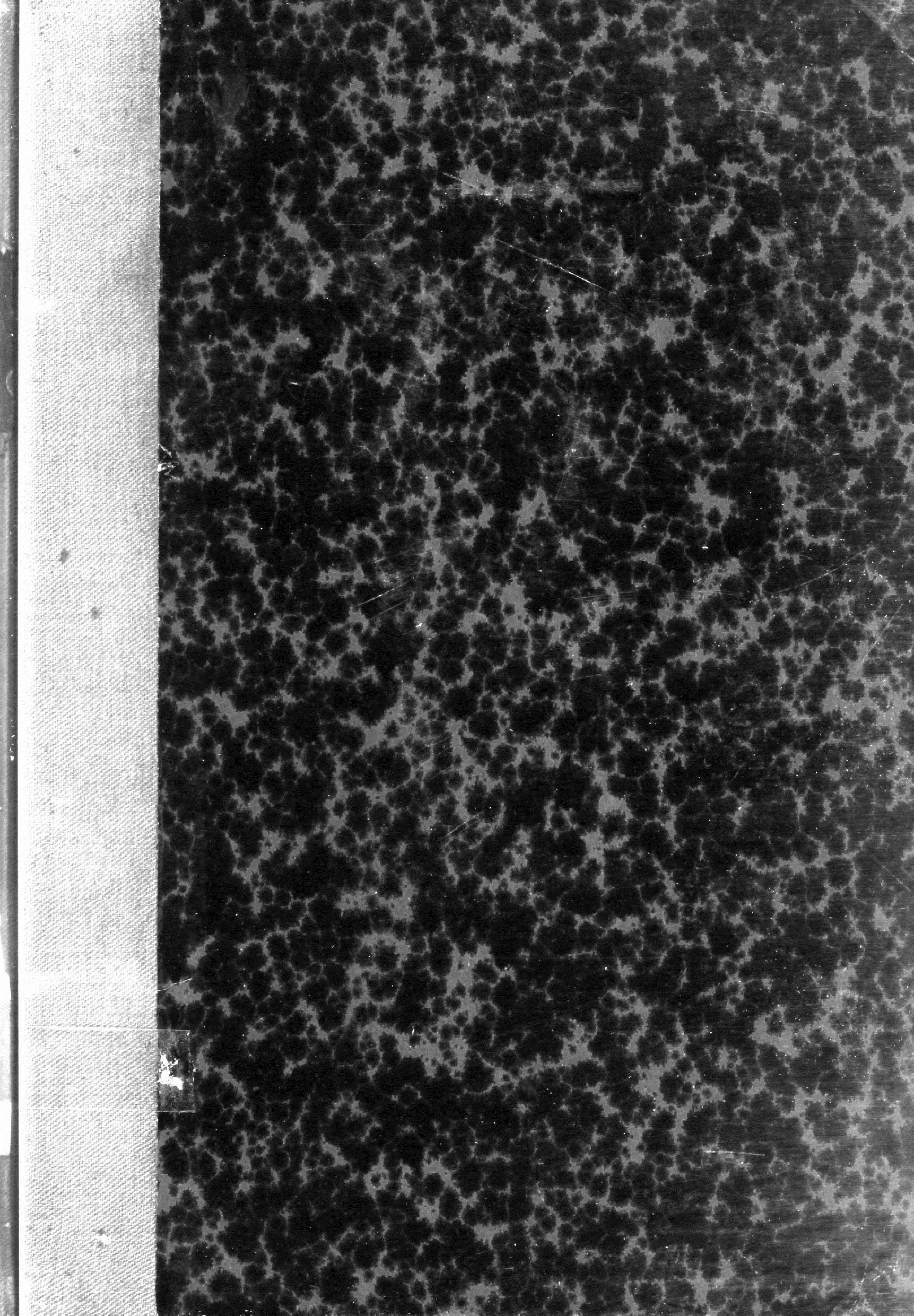


IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI — FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Volume XLIV - Anno 1937

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1937

COLLABORATORI EFFETTIVI
DELLA
SEZIONE MEDICA
Volume XLIV (1937)

Alestra dott. Leonardo, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Bologna. Pag. 441.

Ballatore dott. G., Istituto di Fisiologia Umana della R. Università di Roma. Pag. 299.

Bartoloni dott. Massimo, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 382.

Bassi dott. Guido, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Padova. Pag. 67.

Benassi prof. Enrico, primario di Radiologia e fisioterapia nell'Ospedale degli Infermi di Biella. Pag. 353.

Borruso dott. Gaetano, lib. doc., aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 501.

Campana dott. Claudio, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 273-369.

Carlinfanti dott. Erminio, Clinica Medica della Regia Università di Parma. Pag. 262-635.

Castellani prof. sen. Aldo, direttore della Clinica Tropicale e Subtropicale della R. Università di Roma. Pag. 325.

Cataldi dott. Giovanni Maria, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Napoli. Pag. 170.

Chini dott. Virginio, lib. doc., aiuto nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 65.

Ciancio dott. Francesco, Clinica Medica della R. Università di Catania. Pag. 398.

Coppo dott. Mario, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 321.

Corelli dott. Ferdinando, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 382-491-605.

Cotti dott. Luigi, assistente nella Clinica Medica della Regia Università di Parma. Pag. 134-224.

Crotti dott. Arnaldo, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 473.

D'Antona prof. Domenico, direttore della Sezione sperimentale dell'Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano. Siena. Pag. 313.

De Blasi Sebastiano, all. int. nella Clinica Medica della R. Università di Bari. Pag. 1.

Della Maggiore dott. Bruno, Clinica Medica della R. Università di Siena. Pag. 192.

De Muro dott. Paolo, lib. doc., Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 425.

Di Marco dott. Ignazio, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 121.

Falchetti dott. E., Sezione sperimentale dell'Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano. Siena. Pag. 313.

Ferrannini dott. Alfredo, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 473.

Fiorentini dott. Sergio, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 225.

Forconi dott. Aldo, Clinica Medica della R. Università di Siena. Pag. 286.

Frontali prof. Gino, direttore della Clinica Pediatrica della R. Università di Padova. Pag. 272.

Gallina dott. Emilio, assistente nell'Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Roma. Pag. 199.

Gaudio dott. Vincenzo, assistente ord. nella Clinica Medica della R. Università di Bari. Pag. 1.

Girolami dott. Mario, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Bologna. Pag. 441.

Gualco dott.ssa Sellina, assistente nell'Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica della Regia Università di Roma. Pag. 577.

Jacchia dott. Luigi, lib. doc., aiuto nell'Ist. di Clinica Medica Generale e Terapia Medica nella R. Università di Padova. Pag. 240.

Jacono prof. Igino, aiuto nella Clinica Tropicale e Subtropicale della R. Università di Roma. Pag. 325.

Lolli dott. Giorgio, Istituto di Fisiologia Umana della R. Università di Roma. Pag. 299.

Lucherini prof. Tommaso, prim. med. nell'Ospedale di S. Spirito in Sassia in Roma. Pag. 18.

Martinetti dott. Renato, Clinica Medica della R. Università di Siena. Pag. 286.

Massaroli dott. Paolo, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 177.

Meldolesi dott. Gastone, lib. doc., aiuto nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 533.

Mircoli dott. Domenico, aiuto inc. nell'Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Modena. Pag. 335.

Montagnini dott. Luigi, aiuto della Sezione medica dell'Ospedale degli Infermi in Biella. Pag. 353.

Nicolato dott. Vincenzo, Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Roma. Pag. 199.

Pansadoro dott. Enzo, allievo int. nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 533.

Peragallo dott. I., Istituto di Igiene Sperimentale della R. Università di Pavia. Pag. 639.

Pozzi dott. Arnaldo, lib. doc., aiuto nell'Istituto di Clinica Medic ae Terapia della R. Università di Roma. Pag. 593.

Recchia dott. Franco, Istituto di Semeiotica Medica della R. Università di Roma. Pag. 158.

Rubegni dott. Renato, assistente nell'Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma. Pag. 464.

Saija dott. Enrico, assistente vol. nell'Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Roma. Pag. 389.

Salmon dott. Alberto, docente in Neuropatologia nella R. Università di Firenze. Pag. 47.

Scuti dott. R., Istituto di Igiene Sjerimentale della R. Università di Pavia. Pag. 639.

Sibilia dott. Daniele, S. Tenente Medico Ospedale Militare per Indigeni. Addis Abeba. Pag. 530.

Signorelli dott.ssa Elena, Istituto di Semeiotica Medica della R. Università di Roma. Pag. 158.

Sisti dott. Marco Aurelio, Clinica della Tubercolosi della R. Università di Roma. Pag. 79.

Supino dott. Luciano, lib. doc., Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica della R. Università di Padova. Pag. 546.

Travia dott. Luigi, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 321.

Valensin dott. M., Sezione sperimentale dell'Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano. Siena. Pag. 313.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1937 sulla

Sezione Medica del "POLICLINICO,,

Volume XLIV (1937)

LAVORI ORIGINALI

Anno XLIV Roma, 1º Gennaio 1937 - XV Num. 1.

"IL POLICLINICO,,

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Bari

diretta dal prof. Luigi Ferrannini.

Azione dell'insulina sul metabolismo proteico dei diabetici.

Vincenzo Gaudio assistente ordinario e Sebastiano De Blasi allievo interno

Che il ricambio azotato sia pervertito nel diabete è una nozione acquisita, su cui tutti gli autori sono di accordo. Le più lontane ricerche ed osservazioni in tal senso rimontano con Cantani, Voit, Weintraud ecc., ad oltre 50 anni fa. Numerose ricerche posteriori hanno confermato tali costatazioni. L'opinione che nei diabetici si abbia un bilancio azotato in deficit, che pure ha trovato sempre il favore di molti, non ha mai avuto una esauriente e definitiva dimostrazione. E la discordanza che tutt'ora esiste tra i risultati dei vari ricercatori dipende in parte da errori nell'apprezzamento dei valori concernenti le entrate e le uscite di azoto, in parte dalle differenti condizioni di esperimento.

È anche possibile che, secondo le osservazioni di Pontoni, si abbia in uno stesso diabetico diverso comportamento del ricambio azotato in rapporto a cause non ancora chiarite; questo autore potè dimostrare che in uno stesso paziente in diversi periodi di tempo si avevano delle scariche azoturiche non riscontrabili in altri periodi.

Viola distinse gli squilibri del ricambio azotato duraturi e costanti da quelli che si producono solo per una più o meno breve durata, ammettendo per i primi l'intervento di speciali disordini endocrini, inerenti ad « altre contingenze costituzionali individuali », come ad esempio l'ipertiroidismo.

Se il pervertimento del ricambio azotato nel diabete mellito sia un fatto

primitivo e concomitante al disturbo idrocarbonato, o se ne rappresenti una conseguenza fino ad oggi non è stato possibile stabilire con sicurezza.

Certamente si deve ammettere, specialmente quando entrino in causa ad aggravare il diabete alcuni disordini endocrini, che la stessa causa che perturba il ricambio idrocarbonato influenza sfavorevolmente il ricambio proteico.

Vi sono però interessanti ricerche di Viola e della sua scuola, le quali tendono a dimostrare che nel diabete grave, in cui le capacità di metabolizzare gli idrati di carbonio sono molto ridotte, l'organismo può attaccare le stesse proteine dei tessuti, per disintegrarle e tentare dagli aminoacidi così ricavati e da quelli apportati coll'alimentazione la ricostituzione della molecola idrocarbonata. In questi casi si può ammettere che le alterazioni del ricambio proteico siano secondarie ai disturbi del ricambio idrocarbonato.

Recenti ricerche fatte da Moro in questa clinica hanno dimostrato che l'equilibrio proteico dei diabetici si riporta tanto più prontamente verso la norma, quanto più facilmente si riesce ad abbassare la glicemia, sia con una dieta adatta, sia, nei casi in cui è necessario, con adeguato trattamento insulinico, e che l'insulina non ha azione sopra l'equilibrio proteico nei soggetti normali.

L'azione dell'insulina sul ricambio azotato fu studiata quasi contemporaneamente alla sua azione sul ricambio idrocarbonato, ma i risultati finora ottenuti non sono concordi sul modo di azione dell'ormone insulare in questa parte del ricambio.

Carriere e Martin hanno studiato il variare dello zucchero proteico dopo somministrazione d'insulina e hanno potuto dimostrare che quando l'insulina fa aumentare lo zucchero proteico del plasma, essa esercita un'azione inversa sullo zucchero proteico dei globuli.

Anche Bierry, Rathery e Laurent osservarono nei cani importanti variazioni dello zucchero proteico dopo iniezione di insulina.

Nitzescu e Cianciovici nei conigli osservarono diminuzione delle proteine totali del siero sotto l'azione dell'insulina, più notevole per le globuline, e quindi una elevazione del quoziente proteico. L'insulina provocava anche una diminuzione dell'azoto non proteico del sangue.

Labbè ha trovato una leggera diminuzione dell'azoto aminico nel sangue di cavie normali dopo iniezioni di insulina.

De Nayer, Lacquet e Bouckaert hanno determinato curve amino-acidemiche in conigli normali ed in conigli insulinizzati con 5-10 unità dopo iniezione endovenosa di glicocolla, ed hanno visto che la velocità di scomparsa della glicocolla è in generale meno rapida quando l'animale è sotto l'azione dell'insulina.

Martens pensa, dai risultati delle sue ricerche, che l'azione dell'insulina sui protidi si manifesta con effetti inibitori sulla proteolisi, associati ad un'azione favorevole sulla sintesi.

D'Ignazio e Calabrese, studiando su individui sani ed epatopazienti, hanno potuto dimostrare che l'insulina agisce diminuendo il tasso degli amino-acidi del sangue e diminuendo la quantità di essi eliminata con le urine.

Cassano e Martino, sono venuti alla conclusione che nel diabete esiste una insufficiente fissazione degli amino-acidi assorbiti ed una decaduta desaminazione, legate sia alla insufficienza insulare, sia alle ridotte capacità

funzionali del fegato. L'insulina modifica favorevolmente questa insufficienza insulare ed epatica.

Chaikoff e Larson hanno notato che nel cane dalmata l'iniezione d'insulina fa aumentare l'acido urico del sangue, osservando la massima elevazione tre ore dopo l'iniezione.

Moracchini e Maestri hanno visto che l'insulina esercita scarsa influenza sulla iperuricemia diabetica.

Rigò e Frey, dopo iniezione di insulina, hanno trovato una diminuzione della creatina nel sangue ed una diminuzione del fosforo inorganico.

Del Guerra, esperimentando nei cani, ha notato che l'infusione di 200 u. d'insulina ha dato netta diminuzione della creatininuria. Egli ammette che la ipercreatininuria nelle alterazioni del ricambio dello zucchero sia dovuta all'aumento dei corpi intermedi (gruppi metilici ed acetilici), i quali con la guanidina possono formare creatinina; e pensa che l'effetto dell'insulina sulla creatinina urinaria si esplichi attraverso l'azione sul ricambio idrocarbonato.

Come si vede da questi spunti bibliografici, che sono ben lungi dall'essere completi, sono stati studiati singoli aspetti del comportamento del ricambio azotato nel diabetico; si è ricercato piuttosto nel campo sperimentale, che in quello clinico, e la maggior parte degli esperimenti sono stati condotti limitandosi ad osservare l'effetto insulinico immediato o a distanza di poco tempo.

Nell'intendimento di portare un contributo allo studio dell'azione dell'insulina sulle più importanti frazioni del metabolismo proteico endogeno ed esogeno nel diabetico, abbiamo eseguito le ricerche, che formano l'oggetto del presente lavoro.

Le esperienze sono state condotte determinando contemporaneamente per un certo numero di giorni le differenti frazioni azotate, mantenendo fissa e costante la dieta, e tenendo i pazienti ricoverati in Clinica. La dieta somministrata ai pazienti fu sempre costante per quantità e qualità di cibo, volendo escludere ogni minima azione modificatrice, che potesse essere esercitata dalla varia digeribilità od appetibilità degli alimenti. Si è ottenuto così di mantenere fissa la quantità di purine introdotte, ed anche di poter escludere eventuali azioni di sostanze sconosciute o di variazioni nel contenuto vitaminico di alcuni alimenti, fattore questo da tener presente nella prescrizione della dieta al diabetico per la importanza che recentemente si è attribuita ad esso nel metabolismo generale di questi pazienti. Abbiamo creduto così di metterci nelle migliori condizioni per poter studiare senza dannose interferenze l'azione dell'insulina sul ricambio azotato.

I nostri pazienti consumavano tre pasti giornalieri; colazione alle 9, pranzo alle 12, e cena alle 18. Anche per l'ora dei pasti siamo riusciti a conservare la regolarità. Nella dieta di ogni giorno erano contenuti 11,19 gr. di azoto e 2044 Calorie.

Dopo lo stabilirsi dell'equilibrio di bilancio azotato, intendendo questo non già in senso assoluto ma come una quasi costante eliminazione di azoto nelle sue diverse frazioni con le urine e con le feci, ed una costanza dei valori delle diverse frazioni azotate nei campioni di sangue prelevati al mattino a digiuno (in generale è necessario una settimana), si cominciò il trattamento insulinico. In un caso dovemmo stabilire l'equilibrio azotato già sotto l'azione dell'insulina, e limitarci ad osservare le variazioni indotte da un aumento dell'insulina. Le urine venivano raccolte ogni 24 ore e la quan-

tità globale veniva riunita al mattino alle 8, invitando il paziente a vuotare la vescica al momento della raccolta. Le feci raccolte per il periodo dell'esperienza furono riunite, esaminate globalmente, ed i risultati furono divisi per il numero dei giorni in cui durò l'esperimento.

Contemporaneamente alle ricerche sulle frazioni azotate, si dosò lo zucchero emesso con le urine e quello ematico.

Le frazioni da noi prese in esame sono state nel sangue gli aminoacidi, la creatinina, l'acido urico; nelle urine l'urea, gli aminoacidi, la creatinina, l'acido urico e l'azoto totale; nelle feci l'azoto totale.

Per la determinazione dell'azoto totale nelle feci e nelle urine è stato impiegato il metodo di Kjeldahl; per l'urea il metodo all'ipobromito coll'apparecchio di Olivieri; per l'acido urico del sangue il metodo di Folin, per l'acido urico delle urine il metodo di Folin e Shaffer; per la creatinina del sangue e delle urine il metodo di Folin e Denis, previa estrazione dei filtrati di sangue e delle urine con etere solforico; per gli aminoacidi del sangue il metodo di Folin, e per gli aminoacidi delle urine lo stesso metodo previa eliminazione dell'ammoniaca; per la glicemia il metodo di Folin-Wu.

La concordanza dei risultati da noi ottenuti ci ha consentito di limitare il numero dei casi a 5, e d'altra parte bisogna tener conto delle numerose ricerche contemporanee da noi eseguite, che importano una non lieve mole di lavoro.

Nei protocolli che seguono trascriviamo i risultati:

*
* *

Caso I. — G. Giovanna, 27 anni, coniugata. Diabete mellito giovanile; amenorroica. Diabetica accertata da 2 anni; notevole astenia. Temperatura al suo ingresso in Clinica 35°,6, polso 85, respiro 18, Pmx 120, Pmn 85. Entra in Clinica il 1° novembre 1935 con una glicemia di 2,10 ‰, una glicosuria di 31 ‰, presenza notevole di acetone nelle urine. Con una dieta contenente 100 gr di carboidrati e con 40 u. d'insulina scompare l acetonuria, pur mantenendosi il tasso glicemico intorno a gr. 2 ‰. Poichè la tolleranza ai carboidrati è minima, non si può tenere la paziente senza insulina nemmeno per pochi giorni, e si continua quindi la somministrazione di 40 u. al giorno in due volte. Il giorno 25 novembre viene sottoposta al trattamento dietetico stabilito per le nostre esperienze. La paziente viene seguìta per 8 giorni con i seguenti dosaggi: nel sangue la glicemia, nelle urine la glicosuria, l'urea e l'azoto totale; nelle feci l'azoto ipobromitico (ureico), l'azoto incoagulabile con la defecazione secondo Folin-Wu, e l'azoto totale. Per differenza tra l'azoto incoagulabile e l'azoto ipobromitico abbiamo calcolato l'azoto incoagulabile non ureico, e per addizione dell'azoto totale delle urine e delle feci si è ottenuto l'azoto globale eliminato. I dosaggi che qui riferiamo sono stati eseguiti dal 30 novembre, quando la paziente è posta a 40 u. giornaliere di insulina; la quantità di insulina è stata aumentata al quarto giorno dell'esperienza; e si sono continuati i dosaggi per altri 4 giorni.

La glicemia, che il 30 novembre è stata di 2,25 ‰, è discesa il 1° dicembre a 1,90 ‰, per poi risalire il giorno 2 a 2,25 ‰ ed il giorno 3 a 2,30 ‰, e poi ridiscendere dopo aumento dell'insulina somministrata a 1,80 ‰ il giorno 4, a 1,82 ‰ il giorno 5, ed il giorno 6 e 7 rispettivamente 1,87 ‰ ed 1,70 ‰. La quantità di urine è stata nel primo periodo di 1500 cc., nel 2° di 1650 cc., nel 3° di 630 cc., e successivamente di 735, 787, 787, 680, 822 cc.; con una glicosuria totale delle 24 h. nel primo giorno di gr. 27,30 di glucosio (18,20 p. m.), 29,20 (17,70 p. m.) il 2° giorno, 24,54 (38 p. m.) il 3° giorno, 2,57 (3,50 p. m.) il 4° giorno, per poi ridursi a zero nei giorni dal 5° all'8°.

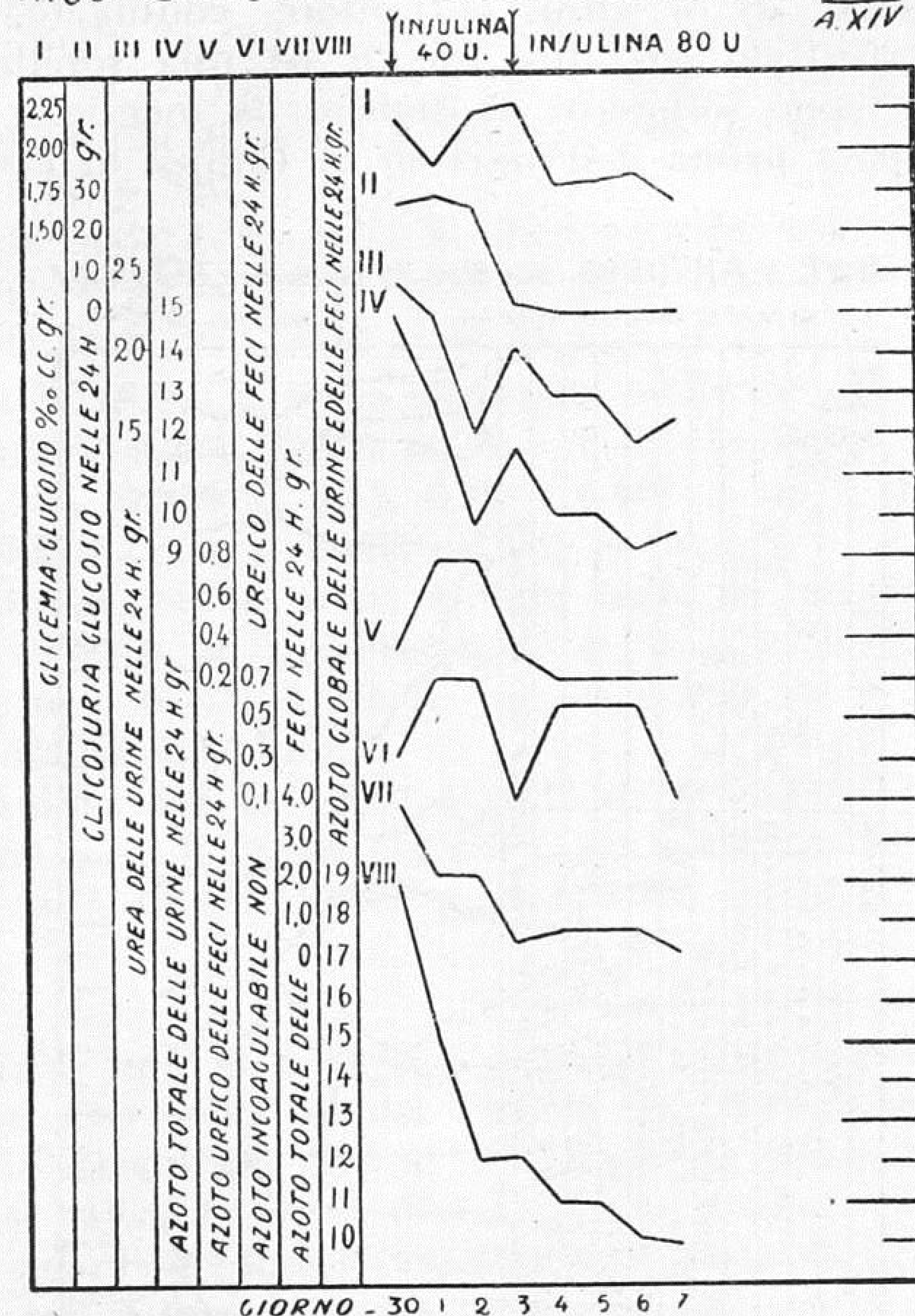
L'urea delle urine ha subìto ancora una diminuzione dopo che si è aumentata la quantità di insulina iniettata: gr. 24,79 (16,53 per mille) nelle 24 h. del 1° giorno, gr. 22,29 (13,51 p. m.) nel 2°, e successivamente gr. 15,30 (24,30 p. m.), 20,58 (28 p. m.), 17,62 (23,02 p. m.), 17,62 (23,02 p. m.), 14,28 (21 p. m.), 15,85 (19,29 p. m.).

L'azoto totale delle urine ha dato i seguenti valori successivamente per ogni giorno: gr. 15,069 (10,046 per mille), 12,93 (7,85 p. m.), 9,86 (15,75 p. m.), 11,671 (15,88 p. m.), 10,171 (12,98 p. m.), 10,171 (12,98 p. m.), 9,23 (13,58 p. m.), 9,674 (11,774 p. m.).

Le feci non si sono potute ottenere ogni giorno, ed i valori dati per il 2° e 3° giorno sono stati ottenuti dividendo per 2 i valori ottenuti nel 3° giorno, perchè la paziente non ha emesso feci il 2° giorno; ugualmente i valori del 5°, 6° e 7° giorno sono stati ottenuti dalle feci del 7° giorno, che sommavano anche quelle del 5° e 6°, in cui non vi è stata emissione di feci. Le quantità successivamente sono state di gr. 740 per il 1° giorno, gr. 1105 per il 3° giorno, gr. 73 per il 4° giorno, gr. 905 per il 7° giorno, e gr. 70 per l'8° giorno.

L'azoto ureico delle feci è stato successivamente: gr. 0,338 (0,458 per mille), 0,799 (1,447 p. m.), 0,799 (1,447 p. m.), 0,333 (4,573 p. m.), 0,227 (0,755 p. m.), 0,227 (0,755 p. m.), 0,227 (0,755 p. m.), 0,228 (3,271 p. m.).

L'azoto incoagulabile non ureico è stato di: gr. 0,320 (0,433 per mille), 0,719 (1,303 p. m.), 0,719 (1,303 p. m.), 0,124 (1,712 p. m.), 0,582 (1,933 p. m.), 0,582 (1,933 p. m.), 0,582 (1,933 p. m.), 0,074 (1,071 p. m.).



L'azoto totale delle feci è stato successivamente: gr. 4,048 (5,471 per mille), 2,25 (4,98 p. m.), 2,25 (4,98 p. m.), 0,58 (7,98 p. m.), 0,958 (3,178 p. m.), 0,958 (3,178 p. m.), 0,958 (3,178 p. m.), 0,329 (4,70 p. m.).

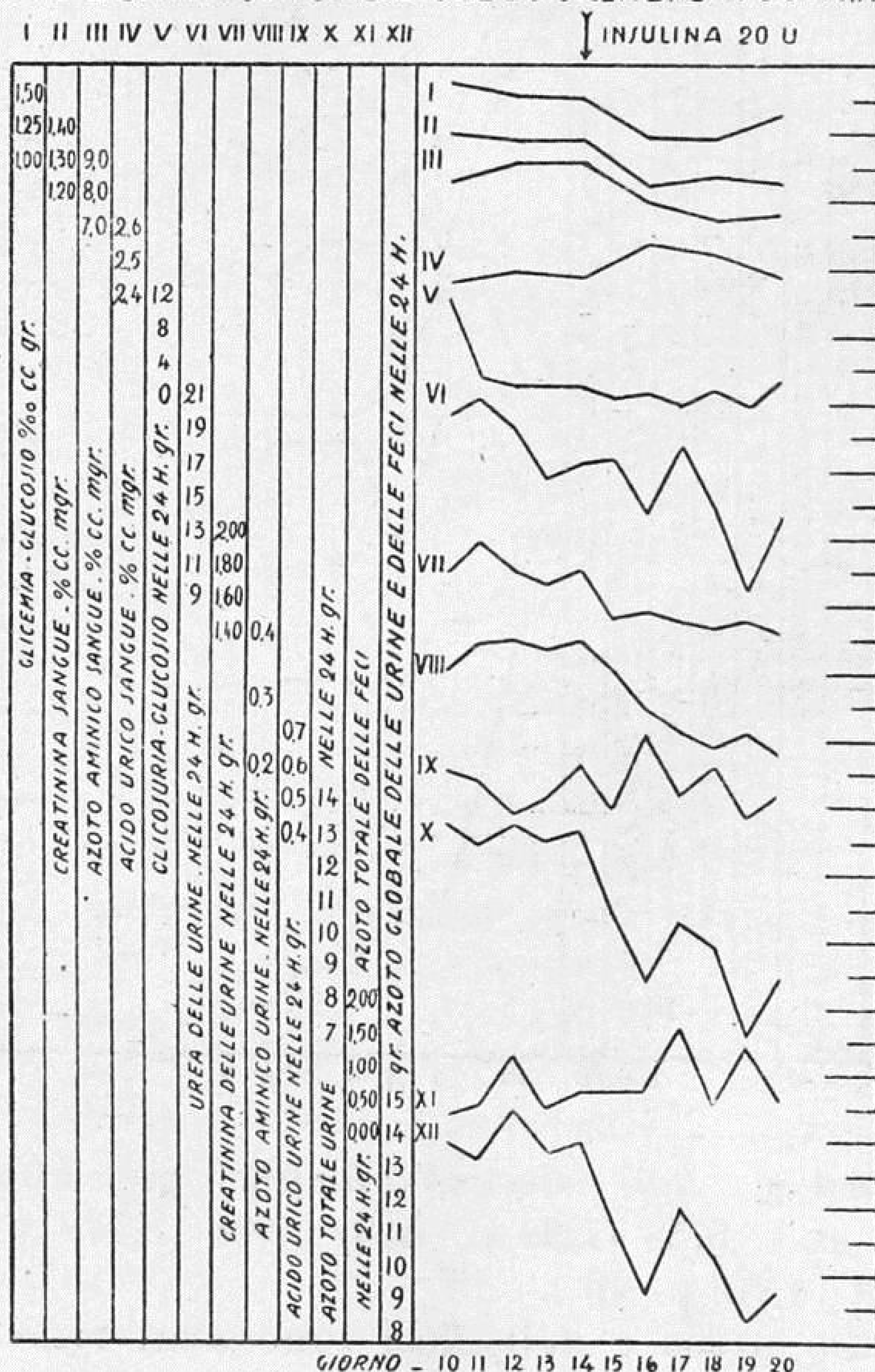
Per l'azoto globale delle urine e delle feci sono stati ricavati i seguenti valori, successivamente dal 1° all'8° giorno gr. 19,11, 15,18, 12,11, 12,25, 11,12, 11,12, 10,18, 10,00.

I risultati surriferiti ed anche quelli riguardanti gli altri quattro casi da noi studiati sono stati riportati in grafiche per una più facile analisi delle variazioni indotte dalla insulina.

Quello che a prima vista si nota in questo primo caso è che quasi tutti i valori sono abbassati dall'aumento dell'insulina, per quanto alcuni coefficienti, ad esempio l'urea delle urine e l'azoto totale delle urine, e conseguentemente l'azoto globale delle urine delle feci siano discesi in precedenza, e appaia piuttosto rallentata la discesa anzichè favorita. I quattro casi che seguono, e che dimostrano la effettiva azione dell'insulina nel diminuire la eliminazione dell'azoto urinario, ci autorizzano a pensare che in questo primo caso siamo capitati con le nostre ricerche in una fase, in cui si era già

formato un certo accumulo dell'insulina precedentemente iniettata, per cui un'ulteriore aggiunta d'insulina non ha prodotto un corrispondente abbassamento dei valori dell'azoto urinario, anche perchè il catabolismo dei prodotti azotati era già stato precedentemente ridotto. Netta diminuzione come era facile prevedere si è ottenuta per la glicemia e la glicosuria. Valori discordanti ed irregolari si sono avuti per l'azoto incoagulabile non ureico e per l'azoto ureico delle feci, frazioni queste che non hanno mostrato un comportamento caratteristico in questo caso e che abbiamo omesso di ricercare nei casi seguenti, per poter eseguire dosaggi di sostanze, quali ad esempio la creatinina, gli aminoacidi, l'acido urico, nel sangue e nelle urine, che presentavano maggiore interesse.

Caso II. — S. Antonio, di 67 anni, agricoltore, coniugato, peso Kg. 85,600. Dall'anamnesi familiare è risultato che due fratelli ed una sorella del paziente nati da seconde nozze del padre, sono sofferenti di diabete; la moglie è pure sofferente di diabete da 18 anni. Non sapeva prima dell'ingresso in Clinica di essere diabetico. Entra in



Clinica per emiparesi con lieve atassia sinistra, da probabile trombosi cerebrale. Pmx 190, Pmn 90, polso 72, temperatura 36°,9, respiro 18. Nelle urine tracce di albumina e presenza di zucchero in concentrazione del 12,70 ‰; non acetone, non cilindri nel sedimento. Nel sangue glucosio 1,63 ‰, urea gr. 0,358 ‰.

Viene sottoposto alla stessa dieta usata per tutti i casi, il giorno 8 dicembre 1935. Il giorno 10 si eseguono sistematicamente i dosaggi, determinando nel sangue il glucosio, la creatinina, l'azoto aminico, l'acido urico; nelle urine il glucosio, l'urea, la creatinina, l'azoto aminico, l'acido urico, l'azoto totale; nelle feci l'azoto totale. Mentre le determinazioni sulle urine e sulle feci sono state eseguite ogni giorno, le determinazioni sul sangue per ovvie ragioni sono state fatte a giorni alterni. Le osservazioni sono durate dal giorno 10 al giorno 20 dicembre 1935. Nei primi 4 di questi 10 giorni le ricerche sono state portate sul paziente a solo regime dietetico fisso, e negli altri 6 sono state somministrate 20 u. giornaliere di insulina in due volte, iniziandosi questo trattamento il giorno 14 dicembre dopo aver prelevato il sangue.

La glicemia ha avuto questo comportamento: nei giorni 10, 12 e 14, cioè prima del trattamento insulinico, rispettivamente 1,63 per mille, 1,54 p. m., 1,53 p. m.; nei giorni 16, 18 e 20, durante il trattamento insulinico, rispettivamente 1,22 per mille, 1,22 p. m., 1,35 p. m.

La creatininemia ha dato per i giorni 10, 12, 14, 16, 18 e 20 dicembre rispettivamente mgr. 1,40 %, 1,38 %, 1,25 %, 1,28 %, 1,26 %.

L'azoto aminico del sangue negli stessi giorni ha avuto le seguenti variazioni: mgr. 8,6 %, 9,2 %, 9,2 %, 8 %, 7,4 %, 7,5 %.

I valori dell'acido urico sono stati rispettivamente e progressivamente: mgr. 2,46 %, 2,50 %, 2,48 %, 2,58 %, 2,55 %, 2,48 %.

La quantità delle urine è stata per il 10 dicembre cc. 1650, e progressivamente per i giorni dall'11 ai 20 cc. 975, 1105, 900, 1050, 1000, 635, 950, 1085, 685, 950.

Il glucosio eliminato nelle 24 ore nello stesso ordine di giorni è stato di gr. 12,70 (7,70 per mille), 2,99 (3,07 p. m.), 1,76 (1,60 p. m.), 1,90 (2,12 p. m.), 1,89 (1,80 p. m.), 1 (1 p. m.), 1,14 (1,80 p. m.), zero-1,80 (1,66 p. m.), zero-2,63 (2,77 p. m.).

L'urea delle urine nelle 24 ore è stata nello stesso ordine di data: gr. 20,13 (12,20 per mille), 21,35 (21,90 p. m.), 19,77 (17,90 p. m.), 16,56 (18,40 p. m.), 17,64 (16,80 p. m.), 17,90 (17,90 p. m.), 14,73 (23,20 p. m.), 18,94 (19,94 p. m.), 15,26 (14,06 p. m.), 9,75 (17,30 p. m.), 14,58 (15,34 p. m.).

La creatinina ha dato nelle urine delle 24 ore i seguenti valori: gr. 1,82 (1,10 per mille), 1,97 (2,03 p. m.), 1,85 (1,66 p. m.), 1,76 (1,96 p. m.), 1,82 (1,74 p. m.), 1,52 (1,52 p. m.), 1,58 (2,50 p. m.), 1,50 (1,58 p. m.), 1,48 (1,37 p. m.), 1,51 (2,21 p. m.), 1,47 (1,55 p. m.).

L'azoto aminico delle urine è stato eliminato nelle 24 ore nelle seguenti quantità: gr. 0,359 (0,218 per mille), 0,394 (0,405 p. m.), 0,401 (0,363 p. m.), 0,388 (0,432 p. m.), 0,396 (0,378 p. m.), 0,356 (0,356 p. m.), 0,296 (0,467 p. m.), 0,262 (0,276 p. m.), 0,240 (0,221 p. m.), 0,255 (0,273 p. m.), 0,233 (0,246 p. m.).

L'acido urico eliminato con le urine è stato nelle 24 ore rispettivamente di gr. 0,61 (0,37 per mille), 0,585 (0,60 p. m.), 0,491 (0,445 p. m.), 0,530 (0,577 p. m.), 0,619 (0,590 p. m.), 0,483 (0,483 p. m.), 0,711 (1,121 p. m.), 0,526 (0,554 p. m.), 0,624 (0,576 p. m.), 0,462 (0,675 p. m.), 0,525 (0,553 p. m.).

L'azoto totale eliminato con le urine è stato di gr. 13,53 (8,20 p. m.), 12,92 (13,252 per mille), 13,546 (12,259 p. m.), 13,079 (14,533 p. m.), 13,349 (12,714 p. m.), 10,852 (10,852 p. m.), 9,695 (13,694 p. m.), 10,409 (10,957 p. m.), 9,985 (9,111 p. m.), 7,021 (10,250 p. m.), 8,931 (9,402 p. m.).

Anche in questo caso non si è potuto ottenere tutti i giorni una scarica dell'alvo ed anzi nei due giorni che sono seguiti l'inizio del trattamento insulinico vi è stata stipsi, ottenendosi il 16 dicembre, cioè al 3° giorno di trattamento insulinico una scarica di gr. 147, che nel calcolo è stata divisa per 3, assegnando gr. 49 per ciascuno dei giorni 14, 15 e 16. Le quantità successivamente sono state di gr. 39 per il primo giorno, 41 per il secondo, 118 per il terzo, 53 per il quarto, 147 per il settimo, 132 per l'ottavo, 42 per il nono, 120 per il decimo, 58 per l'undicesimo.

Con queste feci sono state eliminate rispettivamente per ogni giorno le seguenti quantità di azoto totale: gr. 0,453 (11,627 per mille), 0,579 (14,126 p. m.), 1,268 (10,748 p. m.), 0,518 (9,774 p. m.), 0,767 (15,661 p. m.), ed ugualmente gr. 0,767 con lo stesso tasso percentuale per i due giorni successivi 15 e 16 dicembre, gr. 1,634 (12,384 p. m.), 0,577 (13,741 p. m.), 1,458 (12,150 p. m.), 0,604 (10,414 p. m.).

L'azoto globale delle urine e delle feci, ricavato dalla somma dell'azoto totale urinario e di quello fecale è stato rispettivamente di gr. 13,983, 13,499, 14,814, 13,597, 13,991, 11,619, 9,462, 10,043, 10,462, 8,479, 9,535.

Una prima osservazione che risalta dall'esame delle cifre surriferite è che prima della somministrazione dell'insulina l'esito di azoto è stato superiore all'introito. Contro gr. 11,19 di azoto introdotto giornalmente con gli alimenti, abbiamo avuto una eliminazione media giornaliera di azoto di oltre 13,5 gr. Questa esagerata eliminazione è stata corretta dall'insulina, che ha abbassato il tasso medio di azoto escreto a circa 9,5 gr.

I valori numerici delle rispettive frazioni riportate in grafica, ci mostrano le seguenti variazioni in rapporto al trattamento insulinico. Come era logico attendersi si è avuto un abbassamento della glicemia. La creatinina del sangue ha subito un'apprezzabile diminuzione; comportamento simile hanno tenuto anche gli amminoacidi del sangue. L'acido urico del sangue ha oscillato intorno agli stessi valori, ed anzichè una diminuzione pare si possa ammettere che in questo caso l'inizio del trattamento insulinico abbia portato ad un lieve aumento dell'acido urico circolante, che però non è rimasto costante raggiungendo i valori di partenza nei giorni successivi col proseguire del trattamento. La glicosuria si è dimostrata sensibile al solo trattamento dietetico, raggiungendo valori molto bassi, dopo i primi giorni di dieta, e su di essa l'insulina ha avuto scarso effetto. La eliminazione dell'urea e dell'azoto totale delle urine è stata notevolmente influenzata dall'azione dell'insulina; lo stesso dicasi per gli aminoacidi e per la creatinina urinarii mentre l'acido urico delle urine e l'azoto totale delle feci non hanno praticamente risentito l'azione dell'insulina, in quanto i valori della loro eliminazione giornaliera hanno oscillato in maniera irregolare, senza assumere un andamento caratteristico.

Caso III. — L. Angela, 49 anni, coniugata. Nel 1929, avvertendo astenia, cefalea e prurito generalizzato, consultò un sanitario, che accertò l'esistenza di glicosuria. Da quell'epoca si è curata con modica astensione dietetica, prevalentemente per quanto riguardava gl'idrati di carbonio. In questi ultimi tempi l'astenia si è accentuata, per cui viene ricoverata in Clinica il 2 gennaio 1936. Temperatura 36°,5, polso 88, respiro 22, Pmx 130, Pmn 75. All'esame obbiettivo si rilevano soltanto toni cardiaci oscuri con qualche rara extrasistole. Nelle urine 54 ‰ di glucosio, minime tracce di albumina, non acetone, e soltanto qualche rara emazia nel sedimento. Glicemia gr. 2,46 ‰.

Il giorno 5 gennaio viene sottoposta allo stesso regime dietetico applicato ai casi riferiti precedentemente, ed il giorno 8 gennaio si inizia sistematicamente l'esecuzione dei dosaggi come nel caso precedente. Le osservazioni durarono dall'8 al 24 gennaio. Il giorno 14 si iniziò la somministrazione di 60 u. giornaliere di insulina, divise in 2 volte.

Trascriviamo qui appresso i risultati delle determinazioni eseguite sul sangue prelevato successivamente nei giorni 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 e 24 gennaio:

Glucosio: gr. 2,40, 2,28, 2,56, 2,42, 1,84, 1,60, 1,52, 1,70, 1,40 ‰ cc.

Creatinina: mgr. 1,36, 1,38, 1,40, 1,35, 1,40, 1,32, 1,25, 1,26, 1,24 % cc.

Azoto aminico: mgr. 9,2, 9,0, 8,9, 9,1, 8,0, 7,5, 7,4, 7,6, 7,8 % cc.

Acido urico: mgr. 3,65, 3,60, 3,60, 3,57, 3,65, 3,60, 3,70, 3,65, 3,65 % cc.

Le quantità di urina eliminate nei giorni 8 a 24 sono state successivamente le seguenti: cc. 1140, 865, 1250, 1160, 1925, 1190, 1300, 910, 900, 830, 1050, 840, 870, 1100, 1340, 160, 1100.

Trascriviamo nello stesso ordine i valori dei differenti dosaggi eseguiti sulle urine eliminate nei giorni suddetti.

Glucosio, nelle 24 ore grammi: 70,68 (62 per mille), 41,50 (48 p. m.), 63,75 (51 p. m.), 80 (69 p. m.), 84,17 (65 p. m.), 98,77 (83 p. m.), 107,9 (83 p. m.), 74,62 (82 p. m.), 45,90 (51 p. m.), 37,76 (45,50 p. m.), 37,27 (35,5 p. m.), 18,48 (22 p. m.), 22,62 (26 p. m.), 6,10 (5,55 p. m.), 16,75 (12,50 p. m.), 24,06 (22,70 p. m.), 50,05 (45,5 p. m.).

Urea, nelle 24 ore: gr. 16,89 (14,82 per mille), 18,53 (21,43 p. m.), 20,77 (16,62 p. m.), 19,27 (16,62 p. m.), 18,93 (14,62 p. m.), 17,63 (14,81 p. m.), 19,94 (15,34 p. m.), 15,12 (16,62 p. m.), 17,39 (19,33 p. m.), 18,10 (21,81 p. m.), 14,19 (13,61 p. m.), 15,67 (18,66 p. m.), 12,96 14,90 (p. m.), 14,34 (13,04 p. m.), 13,01 (9,71 p. m.), 16,26 (15,34 p. m.), 13,79 (12,54 p. m.).

Creatinina, nelle 24 ore: gr. 1,49 (1,31 per mille), 1,58 (1,83 p. m.), 1,57 (1,26 p. m.), 1,48 (1,28 p. m.), 1,51 (1,17 p. m.), 1,46 (1,23 p. m.), 1,52 (1,17 p. m.), 1,40 (1,54 p. m.), 1,42 (1,58 p. m.), 1,34 (1,62 p. m.), 1,35 (1,29 p. m.), 1,40 (1,67 p. m.), 1,33 (1,54 p. m.), 1,28 (1,17 p. m.), 1,31 (0,98 p. m.), 1,12 (1,06 p. m.), 1,14 (1,04 p. m.).

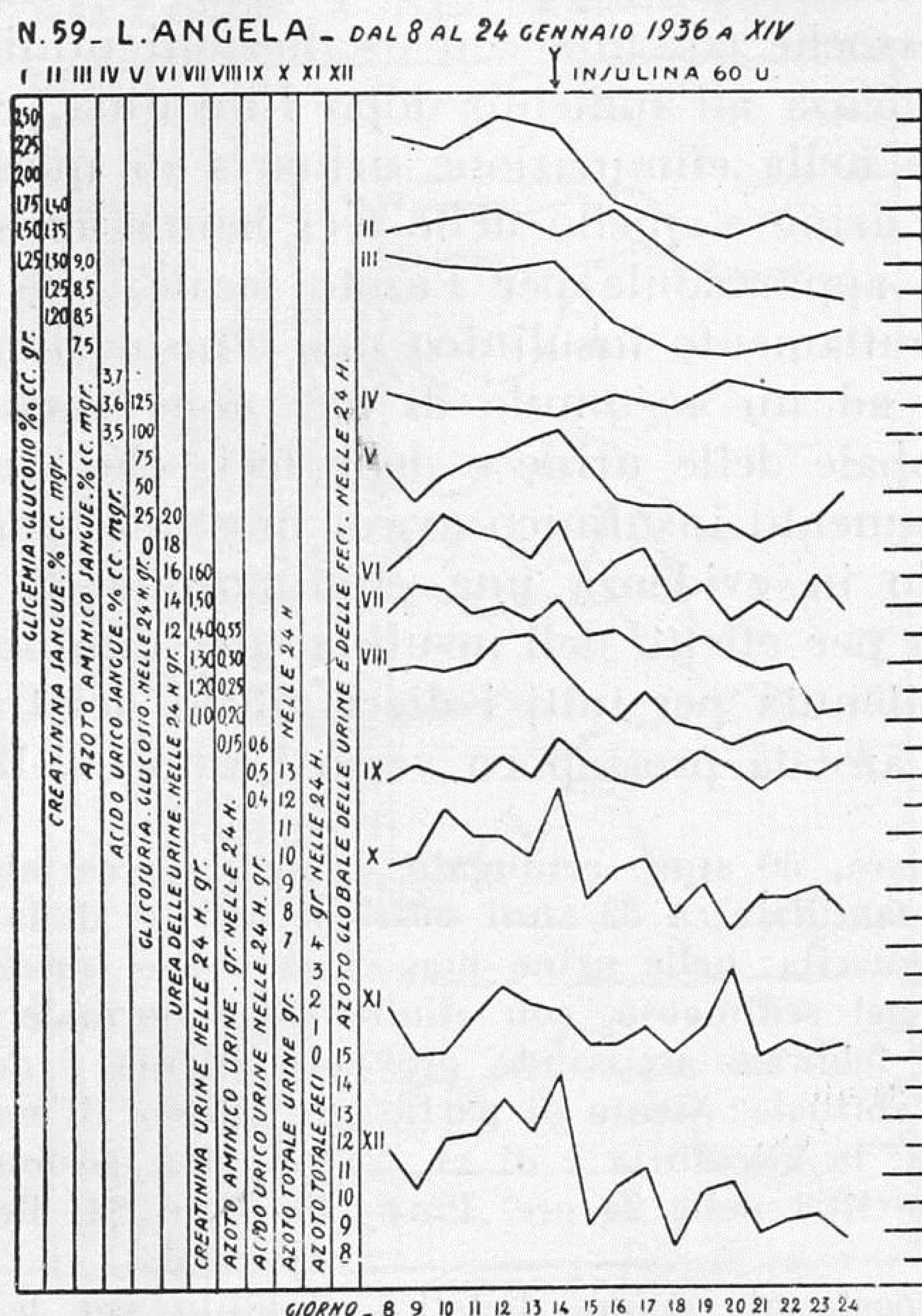
Azoto aminico, nelle 24 ore: gr. 0,294 (0,258 per mille), 0,298 (0,345 p. m.), 0,286

(0,229 p. m.), 0,313 (0,270 p. m.), 0,350 (0,271 p. m.), 0,362 (0,305 p. m.), 0,306 (0,236 p. m.), 0,241 (0,265 p. m.), 0,208 (0,232 p. m.), 0,255 (0,308 p. m.), 0,201 (0,192 p. m.), 0,184 (0,220 p. m.), 0,161 (0,186 p. m.), 0,176 (0,160 p. m.), 0,192 (0,144 p. m.), 0,177 (0,167 p. m.), 0,177 (0,161 p. m.).

Acido urico, nelle 24 ore: gr. 0,503 (0,442 per mille), 0,543 (0,628 p. m.), 0,511 (0,409 p. m.), 0,490 (0,423 p. m.), 0,584 (0,451 p. m.), 0,514 (0,432 p. m.), 0,640 (0,493 p. m.), 0,552 (0,607 p. m.), 0,500 (0,556 p. m.), 0,474 (0,572 p. m.), 0,537 (0,512 p. m.), 0,604 (0,720 p. m.), 0,535 (0,616 p. m.), 0,459 (0,454 p. m.), 0,530 (0,396 p. m.), 0,518 (0,489 p. m.), 0,567 (0,516 p. m.).

Azoto totale, nelle 24 ore: gr. 9,93 (8,71 per mille), 10,13 (11,72 p. m.), 11,98 (9,58 p. m.), 10,87 (9,37 p. m.), 11,01 (8,66 p. m.), 10,35 (8,70 p. m.), 12,75 (9,81 p. m.), 8,68 (9,52 p. m.), 9,99 (11,11 p. m.), 10,17 (12,26 p. m.), 8,18 (7,79 p. m.), 9,40 (11,20 p. m.), 7,65 (8,79 p. m.), 8,85 (8,04 p. m.), 8,86 (6,61 p. m.), 9,29 (8,76 p. m.), 8,29 (7,54 p. m.).

La eliminazione delle feci è stata solamente in questa paziente veramente regolare, in quanto in tutti i giorni vi è stata emissione. Le quantità per i giorni dall'8 al 24



gennaio sono state nell'ordine di gr. 379, 82, 272, 273, 385, 415, 440, 364, 101, 333, 45, 221, 563, 37, 720, 113, 320. A queste quantità di feci ha corrisposto una eliminazione di azoto totale, che trascriviamo in ordine di giorni: nelle 24 ore gr. 2,038 (5,643 per mille), 0,316 (3,865 p. m.), 0,398 (1,465 p. m.), 1,539 (5,640 p. m.), 2,649 (6,883 p. m.), 2,188 (5,273 p. m.), 1,068 (4,247 p. m.), 0,690 (1,898 p. m.), 0,613 (6,073 p. m.), 1,207 (3,626 p. m.), 0,369 (8,219 p. m.), 1,176 (5,324 p. m.), 3,240 (5,755 p. m.), 0,133 (3,605 p. m.), 0,737 (1,024 p. m.), 0,407 (3,605 p. m.), 0,651 (2,037 p. m.).

La somma dell'azoto totale delle urine e di quello fecale ha dato i seguenti valori per l'azoto globale eliminato: gr. 11,968, 10,446, 12,378, 12,409, 13,659, 12,538, 14,618, 9,370, 10,603, 11,377, 8,549, 10,576, 10,850, 8,983, 9,597, 9,697, 8,941.

Una visione d'insieme delle variazioni ottenute in questo caso, che è stato quello tenuto più a lungo sotto la nostra osservazione e sotto una dose di insulina relativamente forte, ci è fornita dalla grafica N. 3 che riassume tutti i dati.

All'abbassamento notevole della glicemia è corrisposto un abbassamento della glicosuria, senza però che questa scomparisse del tutto; i valori più bassi registrati sono quelli di gr. 6,10 nelle 24 ore del giorno 21, ottenendosi poi un aumento della eliminazione del glucosio senza che a questo corrispondesse un uguale comportamento della glicemia.

La creatinina è diminuita sensibilmente nel sangue e nelle urine, diminuzione che si è resa più netta al decimo giorno di trattamento insulinico. La curva che segna i valori dell'azoto aminico del sangue è a concavità in alto, e i valori più bassi corrispondono press'a poco ai valori più bassi della glicosuria, mentre negli ultimi due giorni si è notato un lieve aumento. Anche la eliminazione dell'azoto aminico urinario ha subito una diminuzione apprezzabile. L'urea delle urine è anche in questo caso diminuita, per quanto non in maniera assai spiccata. L'acido urico del sangue si è mantenuto pressochè costante con oscillazioni minime, che mostrerebbero quasi una tendenza all'aumento dopo l'insulina, cui però non corrisponde un aumento nella eliminazione urinaria di questa frazione azotata. L'azoto totale delle urine e quello delle feci hanno mostrato entrambi una diminuzione, meno apprezzabile per l'azoto fecale, ove anzi si è osservato al sesto giorno di trattamento insulinico una eliminazione più notevole, dovuta probabilmente ad un accumulo di feci non evacuate nei giorni precedenti. L'azoto globale delle urine e delle feci, che sino al giorno in cui si è iniziato il trattamento insulinico aveva mostrato una certa tendenza all'aumento, mettendo in evidenza una eliminazione di azoto superiore all'introito, ha subito per effetto dell'insulina una diminuzione netta ed evidente, che si è mantenuta per tutti i dieci giorni del trattamento, riconducendo la escrezione azotata pressapoco verso i valori dell'azoto introdotto.

Caso IV. — C. Chiara, 50 anni, coniugata. Diabetica accertata da 5 anni. Nulla di notevole nell'anamnesi familiare. A 32 anni soffrì di nefrite, dalla quale malattia attualmente è clinicamente guarita; nelle urine non vi sono che tracce minime di albumina senza elementi renali nel sedimento, con eliminazione normale di urea e di cloruri. Entra in Clinica il 16 febbraio accusando profonda astenia e dolori articolari reumatoidi incostanti. Stipsi abituale. Niente di particolare rilievo all'esame obbiettivo. La glicemia è di gr. 2,18 ‰; la glicosuria è di gr. 25 ‰; non acetone nelle urine, modica poliuria (sorpassa i due litri nelle 24 ore) Pmx 145, Pmn 84, Respiro 20, Temperatura ascellare 36°8.

Viene subito sottoposta al regime dietetico stabilito per le nostre esperienze. Il giorno 19 febbraio s'iniziano i diversi dosaggi, come per i casi 2° e 3°, e al 7° giorno (25 febbraio) si comincia la somministrazione di 40 u. giornaliere d'insulina divise in due volte; questa quantità di insulina è stata portata a 60 u. diarie il 1° marzo, poichè non siamo riusciti ad ottenere una riduzione notevole della glicosuria. La somministrazione di 60 u. d'insulina è stata continuata per soli tre giorni e quindi sospesa del tutto la somministrazione dell'ormone.

I dosaggi eseguiti nel sangue nei giorni 19, 21, 23, 25, 27, 29 febbraio, 2, 4 marzo, hanno dato in ordine di data i seguenti valori:

Glicemia: gr. 2,20, 2,16, 2,46, 2,38, 1,96, 1,75, 1,40, 1,42 ‰ cc.

Creatininemia: mmg. 1,30, 1,32, 1,28, 1,30, 1,25, 1,10, 1,15, 1,20 % cc.

Aminoacidemia: N aminico mmgr. 9,0, 9,1, 8,9, 9,2, 8,3, 8,0, 7,8, 7,9 % cc.

Uricacidemia: mmgr. 3,65, 3,67, 3,55, 3,60, 3,70, 3,55, 3,48, 3,56 % cc.

Le quantità di urina eliminate nei giorni dal 19 al 29 febbraio e del 1° al 4 marzo furono in ordine di date le seguenti: cc. 2195, 1850, 1300, 1760, 1800, 1800, 1620, 1940, 1690, 1390, 1200, 1100, 1400, 1800, 1600. Come si vede dall'esame di queste cifre la cura insulinica ha corretto la modica poliuria in quanto la eliminazione giornaliera di liquido da una media di cc. 1783 è scesa ad una media di 1526.

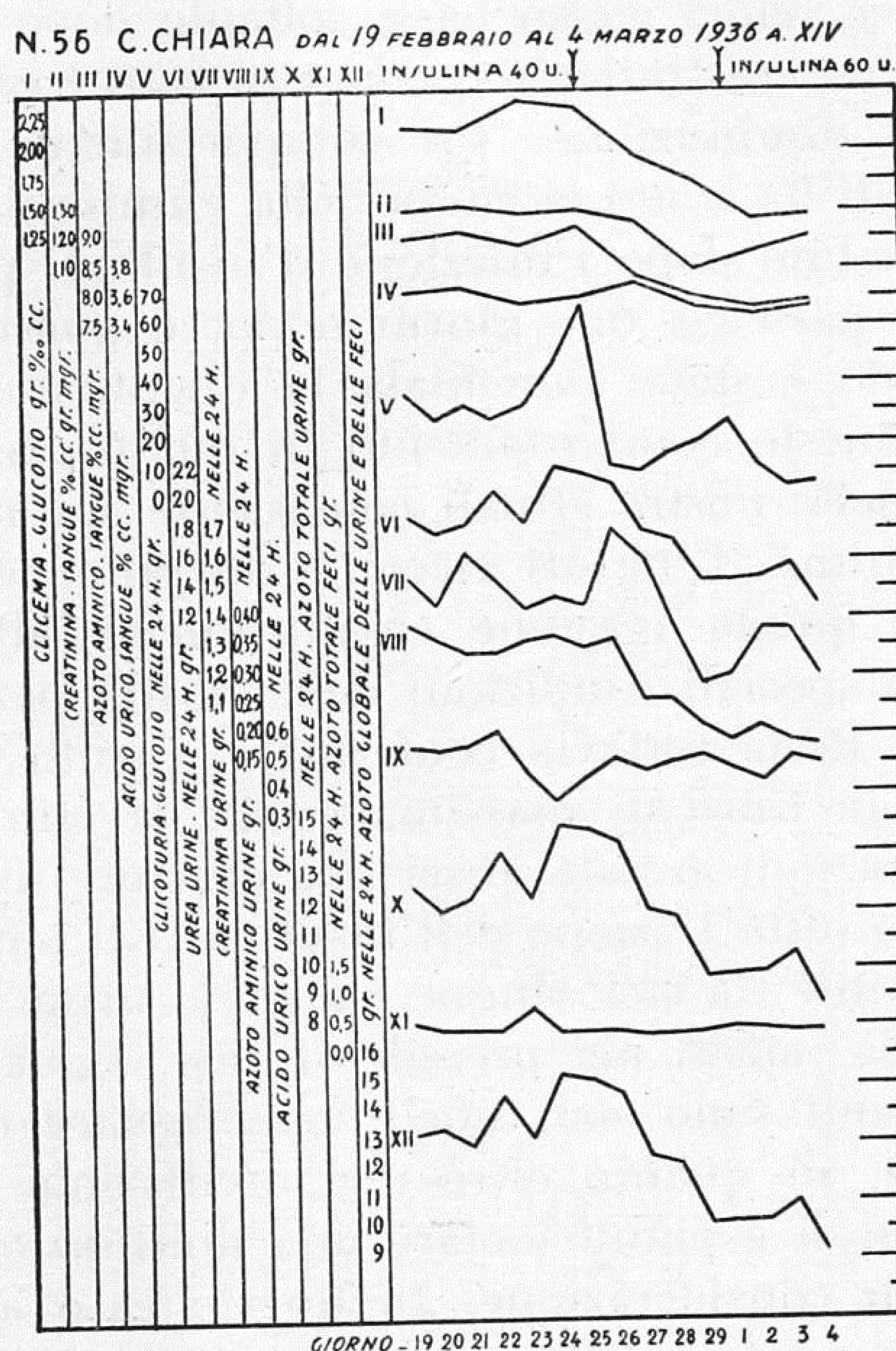
Nello stesso ordine di giorni seguono i valori dei diversi dosaggi eseguiti sulle orine.

Glucosio, nelle 24 ore: 37,31 (17,0 per mille), 28,86 (15,60 p. m.), 33,15 (23,50 p. m.), 29,30 (16,65 p. m.), 32,04 (17,80 p. m.), 45,0 (25,0 p. m.), 67,48 (41,66 p. m.), 12,12 (6,25 p. m.), 10,14 (6,0 p. m.), 17,37 (12,50 p. m.), 21,44 (16,50 p. m.), 27,50 (25,0 p. m.), 12,71 (9,08 p. m.), 4,50 (2,50 p. m.), 4,80 (3,0 p. m.).

Urea, nelle 24 ore: gr. 19,07 (8,69 per mille), 17,93 (9,71 p. m.), 18,60 (14,31 p. m.), 20,97 (11,92 p. m.), 18,41 (10,23 p. m.), 22,32 (12,40 p. m.), 21,95 (13,55 p. m.), 21,34 (11,0 p. m.), 18,15 (10,74 p. m.), 17,78 (12,79 p. m.), 14,72 (12,27 p. m.), 14,63 (13,30 p. m.), 14,81 (10,58 per mille), 15,87 (8,81 p. m.), 13,08 (18,18 p. m.).

Creatinina, nelle 24 ore: gr. 1,54 (0,703 per mille), 1,45 (0,784 p. m.), 1,63 (1,26 p. m.), 1,54 (0,875 p. m.), 1,44 (0,805 p. m.), 1,48 (0,826 p. m.), 1,45 (0,896 p. m.), 1,69 (0,875 p. m.), 1,60 (0,952 p. m.), 1,36 (0,980 p. m.), 1,17 (0,980 p. m.), 1,21 (1,10 p. m.), 1,37 (0,980 p. m.), 1,37 (0,763 p. m.), 1,19 (0,749 p. m.).

Aminoacidi, N aminico nelle 24 ore: gr. 0,395 (0,183 per mille), 0,373 (0,202 p. m.),



0,344 (0,265 p. m.), 0,345 (0,196 p. m.), 0,367 (0,204 p. m.), 0,378 (0,210 p. m.), 0,353 (0,218 p. m.), 0,368 (0,190 p. m.), 0,262 (0,155 p. m.), 0,261 (0,188 p. m.), 0,226 (0,189 p. m.), 0,192 (0,175 p. m.), 0,217 (0,155 p. m.), 0,196 (0,109 p. m.), 0,180 (0,113 p. m.).

Acido urico, nelle 24 ore: gr. 0,592 (0,270 per mille), 0,555 (0,30 p. m.), 0,559 (0,430 p. m), 0,620 (0,352 p. m.), 0,472 (0,262 p. m.), 0,378 (0,210 p. m.), 0,461 (0,285 p. m.), 0,508 (0,262 p. m.) 0,481 (0,285 p. m.), 0,574 (0,413 p. m.), 0,477 (0,398 p. m.), 0,462 (0,420 p. m.), 0,483 (0,345 p. m.), 0,525 (0,292 p. m.), 0,512 (0,320 p. m.).

Azoto totale, nelle 24 ore: gr. 12.83 (5,849 per mille), 12,058 (6,518 p. m.), 12,548 (9,653 p. m.), 14,139 (8.034 p. m.), 12,358 (6,866 p. m.); 14,976 (8,320 p. m.), 14,727 (9,091 p. m.), 14,317 (7,380 p. m.), 12,168 (7,20 p. m.), 11,926 (8,580 p. m.), 9,792 (8,160 p. m.), 9,812 (8,920 p. m.), 9,926 (7,090 p. m.), 10.638 (5,910 p. m.), 8,768 (5,480 p. m.).

La eliminazione delle feci in questo caso non è stata regolare, in quanto non vi fu emissione nei giorni 25, 27, 28 febbraio, 1° e 3 marzo. In questo caso come nei casi 1° e 2° abbiamo diviso le quantità di feci emesse nei giorni successivi per il numero dei giorni cui esse corrispondevano. La eliminazione fu di gr. 55,5 per il 19 febbraio,

gr. 149 per il 20, gr. 60 per il 21, gr. 202 per il 22, gr. 249 per il 23, gr. 153 per il 24, gr. 294 per il 26, gr. 380 per il 29, gr. 290 per il 2 marzo, gr. 308 per il 4. Con la quantità di feci emesse dalla paziente sono stati calcolati i seguenti valori di azoto totale per ogni giorno: nelle 24 ore gr. 0,575 (10,350 per mille), 1,462 (9,80 p. m.), 0,443 (7,230 p. m.), 0,478 (2,370 p. m.), 0,809 (3,251 p. m.), 0,452 (2,960 p. m.), 0,441 (3,0 p. m.), 0,441 (3,0 p. m.), 0,398 (3,140 p. m.), 0,398 (3,14 p. m.), 0,398 (3,14 p. m.), 0,433 (2,99 p. m.), 0,433 (2,99 p. m.), 0,417 (2,71 p. m.), 0,417 (2,71 p. m.).

L'azoto globale delle urine e delle feci è stato successivamente nelle 24 ore di gr. 13,405, 13,520, 12,981, 14,617, 13,167, 15,428, 15,168, 14,758, 12,566, 12,324, 10,190, 10,245, 10,359, 11,055, 9,185.

Questi valori riportati nella grafica n. 4, ci mettono in evidenza le seguenti variazioni. La iniezione di 40 u. giornaliere di insulina ha prodotto un abbassamento della glicemia. Inoltre si è avuta una diminuzione della glicosuria, che è scesa a valori molto bassi soltanto dopo la somministrazione di 60 u. giornaliere. La creatininemia, come in tutti i casi da noi studiati ha subito una sensibile diminuzione. Un comportamento alquanto differente dai casi fin'ora studiati ha avuto la curva della eliminazione urinaria di creatinina, che è salita subito dopo l'iniezione d'insulina, per discendere poi al disotto dei valori di partenza due giorni dopo, e questo comportamento si è ripetuto allorquando è stata aumentata la quantità di insulina iniettata. Una spiegazione di questo comportamento in questo caso particolare non è possibile sulla base delle nostre attuali conoscenze sul ricambio creatininico e sull'azione dell'insulina. Ulteriori ricerche dovranno essere fatte per poter illustrare e spiegare questa reazione creatininurica all'insulina. Probabilmente hanno influito speciali condizioni della nostra paziente, che non sono state da noi rilevate. Resta tuttavia confermato quanto già precedentemente avevamo notato che in linea di massima anche la eliminazione della creatinina, che è tra le frazioni azotate quasi una costante fisiologica per ciascun individuo, diminuisce sotto l'azione dell'insulina. Gli aminoacidi sono anche in questo caso diminuiti sia nel sangue sia nelle urine, in perfetto accordo a quanto avevamo già notato nei precedenti casi. Ugualmente simili ai reperti dei casi precedenti sono stati quelli che riguardano l'acido urico nel sangue e nelle urine, in quanto oltre una oscillazione minima intorno ai valori di partenza non si è potuto notare una diminuzione od aumento, degni di essere presi in considerazione. In questo caso ad un abbassamento netto dell'azoto ureico e totale delle urine, non è corrisposto un uguale comportamento dell'azoto totale delle feci, che pare non abbia per nulla risentito l'azione dell'insulina. La curva dell'azoto globale delle feci e delle urine si identifica quasi con quella dell'azoto totale urinario e non discorda dai risultati ottenuti nei casi precedenti.

Caso V. — B. Maria, 29 anni, coniugata. Peso Kg. 80. Diabetica accertata da 10 anni. La paziente riferisce che allorquando le fu diagnosticato il diabete fece una rigorosa cura dietetica, da cui trasse molto giovamento. Trascurò in seguito la sua malattia, nutrendosi abbondantemente fino a due anni fa, epoca in cui, per la comparsa di grossi foruncoli alla spalla destra, al fianco destro e alla radice dell'arto inferiore dello stesso lato, subì un intervento chirurgico e fu sottoposta a regime dietetico e trattamento insulinico. Dai primi di gennaio 1936 ha frequentato il Dispensario Antidiabetico annesso alla nostra Clinica. Il 9 marzo 1936, accusando grave astenia, la paziente viene ricoverata in Clinica. Nulla di particolare rilievo all'esame obbiettivo. Temperatura 36°,6. Polso 88. Respiro 24. Pmx 160, Pmn 95. Glicemia 2 ‰. Nelle urine glucosio

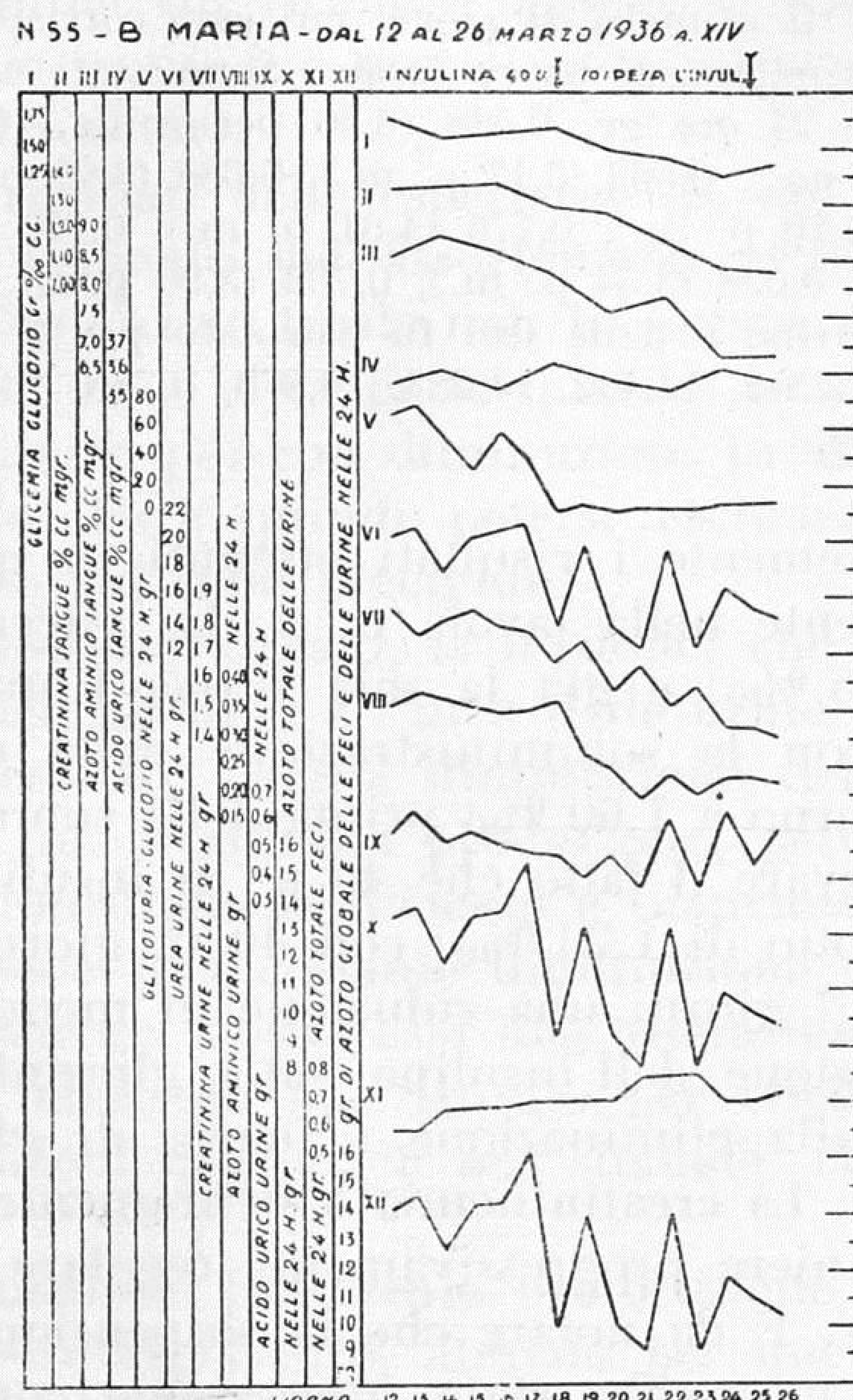
gr. 10 ‰; quantità media di urina eliminata cc. 1300; non acetone, tracce minime di albumina, e qualche raro cilindro ialino nel sedimento. Stipsi cronica.

S'inizia subito il trattamento dietetico da noi fissato per le nostre esperienze, e il giorno 12 marzo si eseguono diversi dosaggi che si continuano fino al 26 marzo. Il giorno 17 si comincia la somministrazione di 40 u. giornaliere d'insulina in due volte, somministrazione che è durata fino al giorno 24, mentre i dosaggi sono stati continuati anche per i giorni 25 e 26.

Le determinazioni eseguite sul sangue nei giorni 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 e 26 hanno dato in ordine di date i seguenti valori:

Glicemia: gr. 1,75, 1,55, 1,60, 1,67, 1,47, 1,38, 1,23, 1,32 ‰ cc.
Creatininemia: mgr. 1,34, 1,35, 1,36, 1,28, 1,26, 1,15, 1,06, 1,04 % cc.
Aminoacidemia: N aminico mgr. 8,5, 8,9, 8,6, 8,2, 7,5, 7,8, 6,7, 6,7 % cc.
Uricacidemia: mgr. 3,55, 3,60, 3,53, 3,62, 3,55, 3,53, 3,60, 3,56 ‰ cc.

Le quantità di urina eliminate nei giorni dal 12 al 26 marzo, incluso, sono state



in ordine di giorni le seguenti: cc. 1100, 1370, 1100, 1125, 1285, 1810, 870, 1140, 1205, 830, 1290, 940, 1470, 1165, 1500.

Trascriviamo nello stesso ordine di data i valori dei diversi dosaggi eseguiti sulle urine.

Glucosio: nelle 24 ore gr. 67,43 (61,30 per mille), 75,35 (55,0 p. m.), 50,0 (45,50 p. m.), 29,81 (26,50 p. m.), 58,66 (45,65 p. m.), 36,20 (20,0 p m.), 2,17 (2,50 p. m.), 2,28 (2,0 p. m.), zero, zero, zero, zero, 5,24 (3,57 p. m.), 4,66 (4,0 p. m.), 4,50 (3,0 p. m.).

Urea: nelle 24 ore gr. 19,96 (18,15 per mille), 20,65 (15,08 p. m.), 17,71 (16,10 p. m.), 20,13 (17,90 p. m.), 20,36 (15,85 p. m.), 20,90 (11,55 p. m.), 13,56 (15,59 p. m.), 19,60 (17,20 p. m.), 13,78 (11,44 p. m.), 12,08 (14,56 p. m.), 19,45 (15,08 p. m.), 12,02 (12,79 p. m.), 16,53 (11,25 p. m.), 15,19 (13,04 p. m.), 14,19 (9,46 p. m.).

Creatinina: nelle 24 ore gr. 1,87 (1,70 per mille), 1,76 (1,29 p. m.), 1,81 (1,65 p. m.), 1,84 (1,64 p. m.), 1,78 (1,39 p. m.), 1,77 (0,98 p. m.), 1,65 (1,90 p. m.), 1,74 (1,53 p. m.), 1,55 (1,29 p. m.), 1,65 (1,99 p. m.), 1,50 (1,17 p. m.), 1,57 (1,68 p. m.), 1,42 (0,97 p. m.), 1,42 (1,22 p. m.), 1,39 (0,93 p. m.).

Aminoacidi: N aminico nelle 24 gr. 0,352 (0,320 per mille), 0,376 (0,275 p. m.), 0,361 (0,329 p. m.), 0,350 (0,312 p. m.), 0,348 (0,271 p. m.), 0,349 (0,193 p. m.), 0,359

(0,413 p. m.), 0,262 (0,230 p. m.), 0,243 (0,202 p. m.), 0,183 (0,221 p. m.), 0,232 (0,180 p. m.), 0,190 (0,205 p. m.), 0,223 (0,152 p. m.), 0,228 (0,196 p. m.), 0,211 (0,141 p. m.).

Acido urico: nelle 24 ore gr. 0,544 (0,495 per mille), 0,637 (0,465 p. m.), 0,528 ((p. m.), 0,564 (0,502 p. m.), 0,501 (0,390 p. m.), 0,488 (0,270 p. m.), 0,475 (0,547 p. m.), 0,383 (0,337 p. m.), 0,469 (0,390 p. m.), 0,366 (0,442 p. m.), 0,589 (0,457 p. m.), 0,352 (0,275 p. m.), 0,617 (0,420 p. m.), 0, 427 (0,367 p. m.), 0,585 (0,390 p. m.).

Azoto totale: nelle 24 ore gr. 13,38 (12,17 per mille), 13,85 (10,11 p. m.), 11,88 (10,80 p. m.), 13,50 (12,0 p. m.), 13,62 (10,60 p. m.), 15,38 (8,50 p. m.), 9,10 (10,46 p. m.), 13,16 (11,55 p. m.), 9,24 (7,67 p. m.), 8,09 (9,75 p. m.), 13,02 (10,10 p. m.), 8,05 (8,57 p m.), 10,93 (7,44 p. m.), 10,18 (8,74 p. m.), 9,49 (6,33 p. m.).

La eliminazione delle feci è stata in questo caso più irregolare che nei casi precedenti, in quanto non si è potuta averne la emissione se non a mezzo di purganti e di clisteri. Vi è stata emissione solo nei giorni 13, 16, 20, 23, 25 e 26 marzo, con queste corrispondenti quantità: gr. 324, 627, 860, 540, 418, 180.

Anche in questo come nei casi precedenti abbiamo diviso la quantità di feci emessa nei giorni della scarica per il numero di giorni cui esse corrispondevano, al fine di calcolare la eliminazione giornaliera di azoto fecale. Sono stati calcolati i seguenti valori in ordine di giorni: nelle 24 ore gr. 0,583 (3,60 per mille), 0,583 (3,60 p. m.), 0,662 (3,17 p. m.), 0,662 (3,17 p. m.), 0,662 (3,17 p. m.), 0,688 (3,20 p. m.), 0,688 (3,20 p. m.), 0,688 (3,20 p. m.), 0,688 3,20 p. m.), 0,775 (4,31 p. m.), 0,775 (4,31 p. m.), 0,775 (4,31 p. m.), 0,698 (3,34 p. m.), 0,698 (3,34 p. m.), 0,702 (3,90 p. m.).

L'azoto globale delle urine e delle feci fu calcolato per i rispettivi giorni nelle 24 ore in gr. 13,963, 14,433, 12,542, 14,162, 14,283, 16,073, 9,788, 13,855, 9,930, 8,867, 13,804, 8,830, 11,634, 10,880, 10,190.

Consideriamo brevemente i risultati ottenuti in questo caso, che sono rappresentati graficamente nella tavola n. 5. La glicemia non è partita da un livello elevato (1,75 ‰) e già la sola scarsa limitazione alimentare di carboidrati, ottenuta con la somministrazione della nostra dieta tipo, ha portato la glicemia intorno a 1,60 ‰ prima della somministrazione di insulina. Tuttavia è da rilevare il fatto che 40 u. di insulina non hanno abbassato la glicemia al disotto di 1,23 ‰; con 40 u. giornaliere d'insulina si è ottenuta dunque dopo 7 giorni una riduzione di meno di 0,40 ‰. Contrariamente alla scarsa azione dell'insulina sulla glicemia, si è ottenuta una azione più notevole sulla eliminazione urinaria di glucosio (da gr. 37,31 nelle 24 ore a gr. 4,50). La creatininemia è sicuramente diminuita, come anche è diminuita in maniera progressivamente regolare la eliminazione della creatinina con le urine. È da notare che la sospensione dell'insulina ha limitato questa discesa, e sarebbe stato interessante come era nostro proposito seguire l'andamento della curva anche a distanza di tempo dalla cessazione della somministrazione dell'ormone. Ma non abbiamo potuto trattenere ulteriormente l'ammalata in Clinica. Le variazioni subite dall'aminoacidemia e dalla aminoaciduria sono analoghe a quelle già registrate per i casi precedenti, ed una curva caratteristica è quella della aminoaciduria, che appare particolarmente sensibile in questo caso, in quanto ad una eliminazione quasi costante di aminoacidi con le urine è seguita una netta diminuzione al secondo giorno della somministrazione insulinica. Questa diminuzione ha raggiunto il massimo al quarto giorno, per poi fermarsi con piccole oscillazioni. Anche in questo caso l'acido urico del sangue e delle urine non ha subito variazioni notevoli, per quanto nelle urine si sia notata una certa diminuzione nel secondo e quarto giorno della somministrazione insulinica, che però è subito compensata da un aumento nei giorni successivi. L'azoto totale delle urine e l'urea, che ne è il principale esponente,

hanno subito una diminuzione con oscillazioni piuttosto ampie, mentre la eliminazione di azoto per le feci è in questo caso modicamente aumentata. La curva dell'azoto globale delle feci e delle urine ha un andamento molto simile a quello dell'urea e dell'azoto totale urinario, che dimostrano una netta diminuzione dell'azoto eliminato sotto l'azione dell'insulina, diminuzione che è continuata anche dopo la sospensione del trattamento.

*
* *

Il comportamento relativamente costante delle variazioni indotte dall'insulina sulle frazioni azotate da noi prese in esame, ci ha permesso di limitare a 5 il numero dei casi studiati.

L'azione dell'insulina sul ricambio azotato è stata in tutti i nostri casi un'azione di risparmio, come già precedentemente era stato supposto se pur non dimostrato da altri autori.

Non si può dai risultati delle esperienze da noi condotte trarre alcuna deduzione su di un aumento dell'assorbimento dell'azoto ingerito con gli alimenti, in quanto che l'azoto fecale non ha subito variazioni sensibili dopo trattamento insulinico; nè d'altra parte qualche lieve aumento registrato in qualche caso, in contrasto poi con diminuzioni in altri casi, ci autorizza ad affermare il contrario. Pare quindi potersi escludere sotto questo aspetto un'azione dell'insulina sul tubo digerente.

Di tutto il metabolismo azotato, la frazione, che in misura maggiore ha risentito dell'azione dell'insulina è l'urea delle urine, che costituisce la parte maggiore dell'azoto escreto. Questa diminuzione dell'urea delle urine non è imputabile che ad una diminuita produzione, perchè, come già abbiamo riferito, è già stato dimostrato da Nitzescu e Cianciovici che l'azoto non proteico del sangue subisce una costante diminuzione sotto l'azione dell'insulina; nè abbiamo avuto nei nostri casi una alterazione della funzionalità renale, in quanto non abbiamo mai trovato per effetto dell'insulina un aumento delle altre frazioni azotate da noi studiate, che potessero farne supporre l'esistenza.

Un'azione dell'insulina facilmente dimostrabile sul ricambio purinico non appare dalle nostre esperienze, almeno per quello che riguarda la eliminazione dell'acido urico nelle 24 h. e le modificazioni durature della uricacidemia, rilevabili anche a distanza di molte ore o di qualche giorno dalle iniezioni di insulina e durante un trattamento continuato per diversi giorni.

Gli aminoacidi sono stati costantemente diminuiti nel sangue e nelle urine. L'elevata aminoacidemia riscontrata nei nostri casi ci richiama all'importanza del fegato nel ricambio proteico, e ci dimostra che quest'organo partecipa sicuramente a produrre il deficit del ricambio azotato, che si rileva nel diabete, in cui appaiono notevolmente diminuite la funzione desaminante e quella proteosintetica (Milella). La diminuzione dell'aminoacidemia e della quantità di aminoacidi escreta con le urine, provocata dal trattamento insulinico pare che conforti l'opinione, largamente ammessa, che l'azione dell'insulina si esplichi anche attraverso il fegato.

Sembra degna d'interesse la constatazione della diminuzione della creatinina ematica ed urinaria, operata dall'insulina, che è stata costante nei quattro casi, in cui fu studiata. Questa diminuzione della creatinina non

pare si possa considerare indipendentemente dalla diminuzione degli aminoacidi, e ci pare logico supporre che ne sia una conseguenza, in quanto da alcuni si ammette che la creatina derivi dalla glicocolla per sintesi attraverso lo stadio di metilglicocolla, da altri che derivi dalla scissione dell'arginina. Nei nostri casi abbiamo constatato un certo parallelismo nelle variazioni di queste due frazioni. Questo comportamento sembra possa autorizzarci a pensare che l'azione risparmiatrice dell'insulina si esplichi assai profondamente, non solamente sul ricambio esogeno, in quanto migliora la utilizzazione degli aminoacidi apportati con l'alimentazione, ma anche sul ricambio endogeno, come inibente i processi di catalisi proteica, che verosimilmente concorrono efficacemente alla perdita di azoto, cui assistiamo nei diabetici. Ed a questa azione diretta dell'insulina sul metabolismo intermedio dei proteici, si accoppia forse un'azione indiretta, esplicantesi attraverso l'effetto sul ricambio idrocarbonato, le cui alterazioni nel diabete mellito inducono il turbamento del ricambio azotato: l'azione benefica dell'insulina indurrebbe una migliore nutrizione di tutti i tessuti, muscolari e parenchimali.

*
* *

Dalle esperienze da noi condotte pare si possano trarre le seguenti conclusioni:

1) La somministrazione di insulina al diabetico può ricondurre, se in dosi appropriate, e nelle forme di media gravità, il bilancio dell'azoto allo stato di equilibrio, registrandosi una diminuzione globale dell'azoto eliminato con le urine e con le feci.

2) Tale diminuzione avviene in parte preponderante per la diminuzione dell'urea escreta con le urine. Questa diminuzione della escrezione dell'urea avviene per diminuita produzione.

3) L'aminoacidemia e la creatininemia subiscono una diminuzione durante il trattamento insulinico, ed uguale diminuzione si osserva negli amino-acidi e nella creatinina eliminati con le urine nelle 24 ore. Tale diminuzione ci fa indurre che il trattamento insulinico faciliti la utilizzazione degli aminoacidi apportati dall'esterno ed inibisca i processi di catalisi cellulare, che nel diabetico sono esagerati, attraverso un'azione diretta dell'ormone insulare sul fegato.

4) L'uricacidemia e la eliminazione dell'acido urico nelle 24 ore non appaiono influenzate dal trattamento insulinico.

5) Non pare che il trattamento insulinico induca una variazione nell'assorbimento dei prodotti azotati nel tubo gastro-enterico.

RIASSUNTO.

Gli Autori hanno studiato il ricambio proteico e purinico in cinque diabetici, tenuti a dieta costante, rilevando modificazioni indotte dalla somministrazione dell'insulina. Hanno trovato che in tutti i casi il bilancio azotato è stato in perdita, e che la somministrazione di insulina lo ha riportato verso l'equilibrio. La diminuzione dell'azoto escreto avviene specialmente da parte dell'urea urinaria, e questa diminuzione della escrezione dell'urea avviene per diminuita produzione. Gli aminoacidi e la creatinina del sangue

e delle urine hanno subito una diminuzione. L'acido urico ematico ed urinario non è stato sensibilmente influenzato dal trattamento insulinico. La cura insulinica non ha indotto una variazione apprezzabile dell'assorbimento dei prodotti azotati nel tubo gastro-enterico. Gli Autori interpretano i risultati nel senso che l'insulina faciliti la utilizzazione degli aminoacidi apportati dall'esterno ed inibisca i processi di catalisi cellulare, sia migliorando il ricambio idrocarbonato, sia attraverso un'azione diretta sul fegato.

BIBLIOGRAFIA.

Bierry, Rathery e Laurent. Presse Médicale, n. 1, 1932.
Cantani. Citato da Cassano e Martino.
Carriere e Martin. C. R. Soc. Biol., n. 114, 1933.
Cassano e Martino. Clin. Med. Ital., n. 9, 1932.
Chaikoff e Larson. J. Biol. Chem., vol. 109, n. 1, 1935.
Del Guerra. Arch. Biol. Sper., n. 88, 1934.
De Nayer, Lacquet e Bouckaert. C. R. Soc. Biol., n. 115, 1934.
D'Ignazio e Calabrese. Arch. Fisiopat. Clin. Ric., fasc. VI, 1936.
Labbé. Arch. mal. app. dig., n. 24, 1934.
Martens. C. R. Soc. Biol., n. 115, pag. 752.
Milella. Policlinico, Sez. Med., anno XLII, 1935.
Moracchini e Maestri. Giorn. R. Acc. Med. Tor., vol. 97°, 1934.
Moro. La Clinica Medica Italiana, 1936.
Nitzescu e Cianciovici. C. R. Soc. Biol., n. 110, 1932.
Rigò e Frey. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., n. 175, 1934.
Voit. Zeitscr. f. Biol., LXXX, 1892.
Weintraud. Citato da Cassano e Martino.

II.

OSPEDALE SANTO SPIRITO IN SASSIA - ROMA
(SALA S. CARLO GENGA e S. MARIA II).

Particolari imagini radiografiche del cranio nello studio dei rapporti fra ipertensioni endocraniche idrocefaliche ed ipertensione arteriosa generale

per il prof. TOMMASO LUCHERINI, prim. med. e doc. di pat. e clin. medica.

Il problema dei rapporti tra ipertensione endocranica e pressione arteriosa essenziale va assumendo in questi ultimi tempi sempre maggiore importanza. Vari studiosi che si sono occupati dell'argomento l'hanno affrontato attraverso svariati punti di vista, cercando di arrivare in certo qual modo a chiarire l'importanza dei fattori endocranici, espressi in azioni neuro-endocrine « *centrali* », nell'ipertensione arteriosa. Non entro a parlare del dottrinale inerente a tale questione ancora oscura e controversa, e intorno alla quale si dibattono i pareri più discordi che vanno dall'assolutismo estremo di alcuni autori che come Kalher, Castex, Raab ecc. giudicano l'ipertensione legata esclusivamente a fattori neuro-endocrini centrali, alle ipotesi più moderate ed equilibrate di altri autori che, come il Greppi e la sua Scuola, ritengono che cioè i fattori endocranici possono rappresentare, non in via assoluta, elementi di notevole importanza nel determinismo dell'ipertensione arteriosa.

Io pur riconoscendo l'importanza dei fattori endocranici nell'ipertensione arteriosa generale e pure ammettendo la enorme difficoltà della risoluzione della importante questione specie in rapporto alla « primitività » dei due fenomeni tensivi o dell'endocranico cioè, o dello arterioso generale, ho voluto sistematicamente sottoporre pazienti affetti da ipertensione arteriosa pura e da ipertensione con arteriosclerosi alla indagine radiografica del cranio nelle varie incidenze onde studiare: 1) l'esistenza di segni più o meno manifesti di ipertensione endocranica e dei rapporti che tali segni possono avere con le varie forme di ipertensione arteriosa e con la loro gravità; 2) il significato di tali segni radiografici in rapporto particolarmente alla loro

genesi. Per quanto il Greppi in collaborazione con il prof. Besta e il prof. Mascherpa abbiano cercato di rivolgere la loro attenzione al riconoscimento precoce delle piccole occulte ipertensioni endocraniche, pur tuttavia tale argomento rimane sempre nuovo ed attuale.

Io ho studiato radiologicamente il cranio di 104 pazienti di diversa età affetti da ipertensione arteriosa, suddividendoli nel seguente modo:

1) Ipertesi essenziali « puri » n. 20.
2) Ipertesi essenziali con arteriosclerosi universale n. 54.
3) Ipertesi arteriosi da nefropatia n. 9.
4) Ipertesi con scompenso cardiaco n. 21.

Per motivo di controllo ho sottoposto alla indagine Roentgen del cranio numerosissimi malati di altre malattie ed individui normali (non ipertesi di tutti i tipi e di tutte le età), allo scopo di rilevare l'eventuale esistenza di tenui note craniografiche riferibili ad occulte ipertensioni endocraniche, ma posso affermare che ho osservato sempre in tali casi reperti radiografici del cranio assolutamente normali. Allo scopo ancora, come vedremo, di studiare il significato delle immagini Roentgen del cranio rilevate negli ipertesi, ho sottoposto vari cardiopazienti scompensati non ipertesi all'esame radiografico del cranio onde stabilire se l'aumento della pressione venosa esistente in tali pazienti potesse modificare l'immagine roentgen del cranio.

In tutti i pazienti da me studiati allo scopo di avere precisi ragguagli interpretativi e per trarre possibili considerazioni teoriche e pratiche ho eseguito le seguenti ricerche:

1) pressione venosa;
2) pressione del liquor cerebro-spinale ed analisi relativa;
3) esame del fondo oculare (praticato nei miei casi dall'Oculista dell'Ospedale di S. Spirito dott. Tommasini-Mattiucci);
4) pressione arteriosa. (Determinazione con l'apparecchio Riva-Rocci).

Dei 104 casi da me osservati, riporto per brevità, prospettati nelle apposite tabelle, n. 41 casi, scelti fra i più completamente studiati e seguiti.

TABELLA A. — IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE PURA.

Nome	Età	Pres. Art.	Pres. ven.	Pres. del L. C. R. iniziale	Pres. del L. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radiografia del cranio	Telecardiogramma (m; 2,20)
1) G. Amedeo	46	220/120	15	36	—	Negativo	Netti segni di aumentata pressione endocr. con accentuazione della circolazione lacunare diploica con aspetto a « tela di ragno ». I tronchi diploici ectasici sono anche visibili frontalmente. Alisteresi della lamina quadrilatera.	Aorta allungata, iperopaca anche nella porzione discend.; notevole ipertrofia del V. S. che è arrotondato (cuore da iperteso); sclerosi dell'aorta.
2) M. Mario	37	250/130	16	45	20	Trombosi della v. centrale	Nessun segno di aumentata pressione endoc.; sella turcica normale.	Modico aumento del V. S.
3) T. Giulio	38	190/95	—	61	34	—	Segni di accentuata circolazione lacunare diploica a « testa di medusa » alla volta parietale. Accentuazione della sutura lamboidea.	—

TABELLA B. — IPERTENSIONE ARTERIOSA CON ARTERIO-SCLEROSI.

Nome	Età	Pres. Art.	Pres. ven.	Pres. del L. C. R. iniziale	Pres. del L. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radiografia del cranio	Telecardiogramma (m; 2,20)
1) C. Domenico	66	210/100	—	—	—	Negativo	Sella turcica svasata con scomparsa dei processi clinoidei ed assottigliamento della lamina quadrilatera che appare erosa e confusa.	—
2) C. Pio	75	200/100	18	38	20	—	Aumento della pressione endocranica con ectasia dei tronchi diploici stessi, bene visibili anche frontalmente, e meglio visibili nella volta cranica parietale. Calcificazione dei legamenti clino-petrosi.	Ipertrofia del ventricolo S.
3) D. T. Sebast.	60	225/115	17	40	17	—	Notevole grado di aumentata pressione endocranica; bene visibili i tronchi diploici ectasici nelle due proiezioni.	Ombra aortica modicamente ingrandita; aorta ectasica ed iperopaca.
4) D. Vincenzo	71	210/110	30	—	—	—	Modico aumento della pressione endocranica con accentuazione della circolazione lacunare diploica.	—

Segue: Tabella B.

Nome	Età	Pres art.	Pres. ven.	Pres. del L. C. R. iniziale	Pres. del L. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radiografia del cranio	Telecardiogramma
5) E. Edvige	72	210/110	17	38	25	Negativo	Modico grado di accentuazione della circolazione lacunare diploica.	Ingrandimento del ventricolo S.
6) F. Augusto	61	250/120	20	50	25	Negativo	Lieve aumento della pressione endocranica.	—
7) F. Lucia	73	230/130	13	—	—	—	Aumentata circolazione diploica; piccola tela di ragno della volta cranica parietale; accentuazione della sutura lambdoidea.	Cuore ingrandito specie il V. S.; nei campi polmonari presenza di tralci opachi per stasi.
8) F. Eugenio	80	230/120	15	39	20	Cataratta incipiente, pupille giallastre, con alone di atrofia coroidale; calibro vasale normale.	Aumento della circolazione diploica; segni di ipertensione endocranica. Sella turcica leggermente svasata.	—
9) P. Ida	68	245/130	13	—	—	Negativo	Notevole aumento della circolazione diploica a « testa di medusa »; sutura lambdoidea marcata e leggermente diastasata. Sella piccola ma normale. Aumento del seno sfenoidale.	—
10) P. Romeo	66	235/110	19	—	—	—	Aumento di pressione endoc. nelle due proiezioni; sella turcica nel cui cavo è proiettata una calcificazione. Calcif. della pineale.	Ipertrofia del ventricolo S.
11) R. Alessand.	62	200/90	13	—	—	Negativo	Accentuazione della circolazione lacunare diploica specie a livello della volta cranica parietale a « tela di ragno »; sella piccola con usura dei processi clinoidei e calcificazioni minute proiettate sopra e dentro la sella.	Aorta allungata, iperopaca; V. S. ipertrofico, arrotondato. Stasi polmonare.

Segue: Tabella B.

Nome	Età	Pres. art.	Pres. ven.	Pres. del E. C. R. iniziale	Pres. del E. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radiografia del cranio	Telecardiogramma
12) C. Celest.	74	230/120	—	—	—	Negativo	Notevoli segni di ipertensione endocranica caratterizzati da ectasia dei tronchi diploici e dalla presenza di varie piccole zone lacunari nella teca cranica che appare ispessita. Accentuazione della vitrea; sella irregolare con arrovesciamento in basso e allo indietro del processo clinoideo anteriore. Calcificazioni endosellari.	Cuore ingrandito specie il V. S.
13) V. Francesco	76	215/100	19	41	20	—	Segni di aumentata pressione endocranica. Aumento della circolazione lacunare diploica con aspetto a « tela di ragno » della volta cranica parietale e accentuazione sul vertice delle granulazioni del Pacchioni; frontalmente bene visibili i tronchi diploici. Osteofitosi del dorsum sellae.	Cuore ingrandito in toto per ipertrofia cordis. Aorta allungata e iperopaca. Aumento del disegno polmonare a tipo circolatorio.
14) M. Alberto	60	270/150	21	—	—	—	Non si notano traccie di ipertensione endocranica.	Modico ingrandimento ventricolo sinistro.
15) R. Palmira	75	190/110	15	37	—	—	Non si osserva ipertensione endocranica; in corrispondenza della sutura fronto-parietale S. si nota una piccola zona di addensamento osseo.	—
16) M. Giuseppe	71	225/110	15	45	20	—	Modici segni di aumentata pressione endocranica; piccola tela di ragno sulla volta cranica parietale; piccole lacune sul vertice. Sella turcica con erosione della lamina quadrilatera che appare come spezzata. Processi clinoidei anteriori quasi scomparsi. Ingrandimento del seno sfenoidale e frontale. Lamina quadrilatera spezzata alla base. Osteofiti nel pavimento sellare.	Ingrandimento del ventricolo S. di notevole grado.

Segue: TABELLA B.

Nome	Età	Pres. art.	Pres. ven.	Pres. del L. C. R. inizi le	Pres. del L. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radiografia del cranio	Telecardiogramma
17) R. Giuseppe	80	210/100	16	35	17	Negativo	Aumento della pressione endocr. con accentuazione dei tronchi diploici a « tela di ragno » sulla volta cranica parietale; accentuazione diastasica della sutura lambdoidea; visibile il seno trasverso; scomparsa dell'immagine sellare sostituita da un infossamento pieno di piccole calcificazioni. Scomparsa delle clinoidee posteriori. Irregolarità del seno sfenoidale.	—
18) H. Giovanna	77	240/130	16	25	—	—	Non segni di aumentata pressione endocr. Sella con disegno confuso, rimpicciolita, ipoplasica, con piccoli osteofiti sulla lamina quadrilatera.	Ipertrofia del ventricolo S.
19) R. Orsola	68	245/110	—	—		Negativo	Non segni di ipertensione endocranica. Piccola calcificazione nel centro riferibile a calcificazione della pineale. Sella deformata con usura dei processi clinoidei. Calcificazioni in corrispondenza della regione infundibolare.	Cuore di grandezza e forma normale; accentuazione del disegno polmonare.
20) S. Teresa	79	280/130	—	—	—	—	Non segni di aumentata pressione endocranica.	Modico ingrandimento del V. S.; aorta allungata iperopaca.
21) B. Pietro	58	220/110	12	26	18	Negativo	Segni di ipertensione endocranica caratterizzati dalla presenza di impressioni digitate, da ectasia dei tronchi diploici specie a livello del pavimento della fossa cranica e diastasi tenue della sutura lambdoidea.	Cuore ingrandito, specie il V. S.

TABELLA C. — IPERTENSIONE ARTERIOSA DA NEFROPATIA.

Nome	Età	Pres. a t.	Pres. ven.	Pres. del L. C. R. iniziale	Pres. del L. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radiografia del cranio	Telecardiogramma
1) V. Maria	25	220/150	—	60	35	Papilla edematosa a margini sfumati, edema peripapillare, vene congeste.	Segni di ipertensione endocranica; presenza di impressioni digitate nella teca cranica.	Ipertrofia di cuore di notevole grado, specie a carico del V. S.

TABELLA D. — IPERTENSIONE ARTERIOSA CON SCOMPENSO CARDIACO.

Nome	Età	Pres. a t.	Pres. ven.	Pres. del L. C. R. iniziale	Pres. del L. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radiografia del cranio	Telecardiogramma
1) I Matteo	68	210/130	21	—	—	—	Tenui segni di accentuazione della circolazione lacunare diploica. Tela di ragno sulla v. parietale. Calcificazioni a livello della pineale.	Ipertrofia di cuore di notevole grado, specie a carico del V. S.
2) F. Beatrice	63	220/65	16	31	—	O. D. cataratta incipiente; non segni di ipertensione; sclerocoroidite.	Fondo sellare irregolare, approfondito verso il basso. Lamina quadrilatera assottigliata. Modico aumento della pressione endocranica: accentuazione dei tronchi diploici.	Ingrandimento in toto dell'ombra cardiaca.
3) G. Filomena	65	200/70	19	—	—	—	Tenue accentuazione della circolazione diploica con accentuazione dei segni della sutura lambdoidea; calcificazione proiettata a livello della pineale che si vede anche frontalmente. Sella turcica normale.	Ingrandimento dell'ombra cardiaca specie a carico del V. S., che è arrotondato; nei campi polmonare segni di stasi.
4) B. Guido	47	200/110	25	—	—	Negativo	Segni di accentuazione della circolazione diploica lateralmente nella volta cranica parietale e frontalmente. Accentuazione delle fossette e delle granulazioni del Pacchioni.	Aumento dell'ombra cardiaca per notevole aumento del V. S. che, appare arrotondato e allungato sino alla parete costale. Stasi polmonare.
5) L. Marcello	66	160/90	21	—	—	—	Segni di accentuazione della circolazione lacunare diploica a « tela di ragno » della v. cranica parietale; piccole calcificazioni a livello della pineale.	Cuore a scarpa; V. S. allungato; arriva sin quasi alla parete toracica sin.; configurazione aortica del cuore.

Segue: TABELLA D.

Nome	Età	Pres. art.	Pres ven.	Pres. del L. C. R. iniziale	Pres. del L. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radi grafia del cranio	Telecardiogramma
6) C. Michele	61	190/90	19	—	—	Negativo	Assenza della circolazione lacunare diploica; sella turcica su cui e dentro cui sono proiettati noduli calcificati; calcificazioni della pineale.	V. S. ingrandito con modico debordamento del cuore a D.; aorta ectasica specie in corrispondenza della prima porzione.
7) G. Maria	61	195/125	19	—	—	Negativo	Alterazione del profilo sellare specie a carico dei suoi processi clinoidei; lamina quadrilatera sembra sostituita da calcificazioni; non segni di ipertensione endocranica.	Configurazione mitralica del cuore.
8) P. Clelia	75	235/95	29	—	—	Lieve atrofia della retina.	Non segni di aumentata pressione endocranica: sella quasi scomparsa perchè sostituita da un'imagine irregolare di trabecolatura ossea che riempie la formazione sellare, non facendo rilevare più in alcun modo i processi clinoidei, dorsum sellae, ecc.; nulla frontalmente.	Cuore ingrandito; deborda a D. di 2 dita; V. S. globoso allungato (configurazione aortica); aorta ectasica con calcificazione sull'angolo di inflessione sinistro; trama polmonare accentuata; ili marcati per stasi.
9) G. Teresa	70	205/130	—	—	—	—	Non segni di aumentata pressione endocranica; sella normale.	Ombra cardiaca ingrandita; debordamento a destra di un dito; V.S. notevolmente ingrandito.
10) D. Rosa	59	250/120	13	—	—	Negativo	Rad. lat. Segni di ipertensione endocr. caratterizzati da piccole zone di lacune ossee a livello della v. cranica parietale, segni di accentuazione della circolazione diploica; sella t. piccola, irregolare, con processo clinoideo anter. spinto in basso quasi all'interno della cavità sellare. Alisteresi della lamina quadrilatera. Osteofitosi nel pavimento sellare.	—

TABELLA E. — SCOMPENSO CRONICO DI CUORE DA VIZIO VALVOLARE SENZA IPERTENSIONE.

Nome	Età	Pres. art.	Pres. ven.	Pres. del L. C. R. iniziale	Pres. del L. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radiografia del cranio	Telecardiogramma
1) M. Lucia	48	135/75	—	—	—	Negativo	Discreto grado di accentuazione della circolazione lacunare diploica con aspetto a « tela di ragno » della v. cranica parietale.	Configurazione mitralica del cuore. Insufficienza e stenosi mitralica scompensata.
2) T. Umberto	44	238/90	45	50	27	Negativo	Non segni di accentuazione della circolazione diploica sia frontalmente che lateralmente; piccole calcificazioni sulla proiezione della pineale; sella normale.	Insufficienza aortica scompensata.
3) A. Arturo	60	150/90	37	—	—	—	Non segni di aumentata circolazione lacunare diploica; qualche calcificazione proiettata a livello della pineale. Nulla frontalmente.	Grosso aneurisma dell'aorta discendente; sfiancamento dell'angolo di inflessione sinistro; cuore ingrandito specie il V. S. modico scompenso.
4) R. Antonio	32	114/65	21	—	—	Negativo	Nelle varie proiezioni non si rivelano segni di aumentata pressione endocranica. Sella turcica negativa.	Ombra cardiaca ingrandita con notevole accentuazione dell'arco medio S.; nell'obliqua ant. S. la curva attribuibile all'orecchietta S. sporge notevolmente; stasi nel piccolo circolo; stenosi e insufficienza mitralica scompensata.

TABELLA F. — IDROCEFALO CRONICO.

Nome	Età	Pres. art.	Pres. ven.	Pres. del L. C. R. iniziale	Pres. del L. C. R. finale dopo 15 cc.	Fundus oculi	Radiografia del cranio	Telecardiogramma
1) P. Luigi	16	145/80	—	57	25	Negativo	Presenza di marcate impressioni digitate; diastasi delle suture; aumento notevole ed ectasia dei tronchi diploici. Tenue processo osteofitario del dorsum sellae.	—
2) F. Alberto	15	115/75	—	53	28	Negativo	Cranio asimmetrico con maggiore sviluppo del frontale e parietale a S.; non lesioni del profilo basale. Rad. lat.: Deformazione idrocefalica della teca; suture con segni di diastasi specie la lamb-	—

TABELLA RIASSUNTIVA.

a) Ipertensione arteriosa genuina . . .	N. 3	con segni di ipertensione endocranica	2
		senza segni di ipert. endocr. . . .	1
b) Ipertensione con arteriosclerosi . .	N. 21	con segni di ipertensione endocranica	10
		con alterazione sellare	3
		con ipertensione endocranica e alterazioni sellari	5
		cranio normale	3
c) Ipertensione da nefropatia	N. 1	con segni di ipertensione endocranica	1
d) Ipertensione con scompenso cardiaco	N. 10	con aumentata press. endocr. . .	6
		con alterazioni sellari	3
		cranio normale	1
e) Scompenso cronico di cuore da vizio valvolare senza ipertensione .	N. 4	senza ipertensione endocranica . .	3
		con ipertensione endocranica . .	1
f) Idrocefalo cronico	N. 2	con aumenti di pressione endocr.	2

N. 35 ipertesi di tutte le forme dei quali con cranio mostrante note di aumentata pressione endocranica ed alterazioni sellari *n. 30;* e con crani normali *n. 5.*

N. 4 controlli di cardiaci scompensati senza ipertensione arteriosa dei quali con crani normali *n. 3*, e con crani con note di aumentata pressione *n. 1.*

N. 2 casi di idrocefalo cronico.

*
* *

Dall'esame delle suesposte tabelle risulta chiaramente che su 35 casi di ipertesi di ogni forma l'indagine Roentgen ha dimostrato in 30 casi la presenza di tenui, ma franchi segni di aumentata pressione endocranica, mentre soltanto in 5 l'indagine radiografica è stata negativa.

La percentuale di positività è risultata quindi dell'85,3 %.

Aggiungo inoltre che in quasi tutti i casi di ipertesi da me studiati radiograficamente (104) ho naturalmente notato pressochè con la stessa percentuale segni di iperpressione endocranica. Tale studio da me sistematicamente praticato, a parte l'importanza semiologica del rilievo craniografico, porta notevole utilità al problema dei rapporti tra ipertensione arteriosa generale e ipertensioni endocraniche idrocefaliche e si presta a svariate considerazioni teoriche e pratiche intorno ai contrastati dibattiti riguardanti i fattori endocranici nell'ipertensione arteriosa.

Prima di entrare direttamente nell'argomento accennerò che l'indagine radiografica del cranio nei miei casi è stata praticata, presso l'Istituto Radiologico dell'Ospedale di S. Spirito, nelle quattro classiche proiezioni (fronto-occipitale, occipito-frontale, latero-laterale sinistra e destra); ma è bene affermare che la proiezione che meglio si presta allo studio dell'immagine Roentgen delle piccole ipertensioni endocraniche è quella latero-laterale. A

mezzo di questa proiezione dirò che le immagini radiografiche da me rilevate nel cranio degli ipertesi consistono in ordine di frequenza:

1) Accentuazione della circolazione lacunare diploica caratterizzata da un aspetto spugnoso e più particolarmente da una disposizione a « tela di ragno » o a « testa di medusa », ben visibile specialmente a livello della volta cranica (regione parietale). (Vedi radiogrammi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

2) Visibilità ed ectasia dei seni, specie del seno trasversò e del seno sfenoparietale.

3) Irregolarità dell'immagine della sella turcica per alterazione (assottigliamento, atrofia, usura) del *dorsum sellae*, per svasamento del pavimento sellare, per modificazioni dell'adito della sella, per atrofia o spostamenti delle apofisi clinoidee, per presenza di piccole ombre calcificate proiettate entro o intorno la sella, per calcificazione dei legamenti interclinoidei, per dismorfismo del corpo centrale dello sfenoide, per presenza di osteofiti sulla lamina quadrilatera. (Vedi radiogrammi n. 1, 5, 7, 8, 12, 14, 15, 16, 17).

4) Diastasi più o meno marcata delle suture craniche, in particolar modo della sutura lambdoidea e della coronaria. (Vedi radiogrammi n. 6, 13).

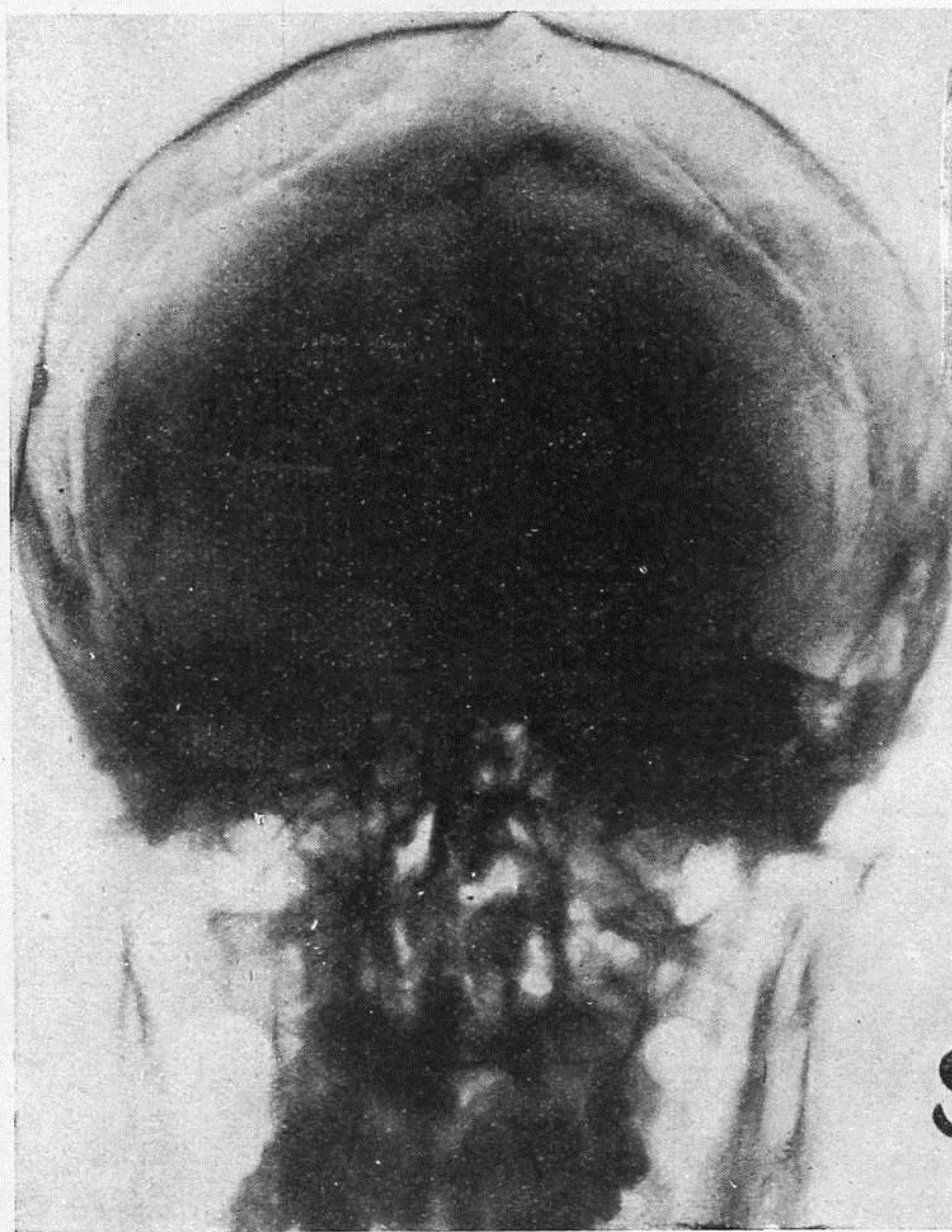
5) Accentuazione in corrispondenza del vertice del cranio delle speciali fossette scavate nella vitrea dalle granulazioni del Pacchioni. (Vedi rad. 8, 9). Aspetto poroso della volta cranica.

6) Presenza delle caratteristiche impronte digitate. (Vedi rad. 10, 11, 13).

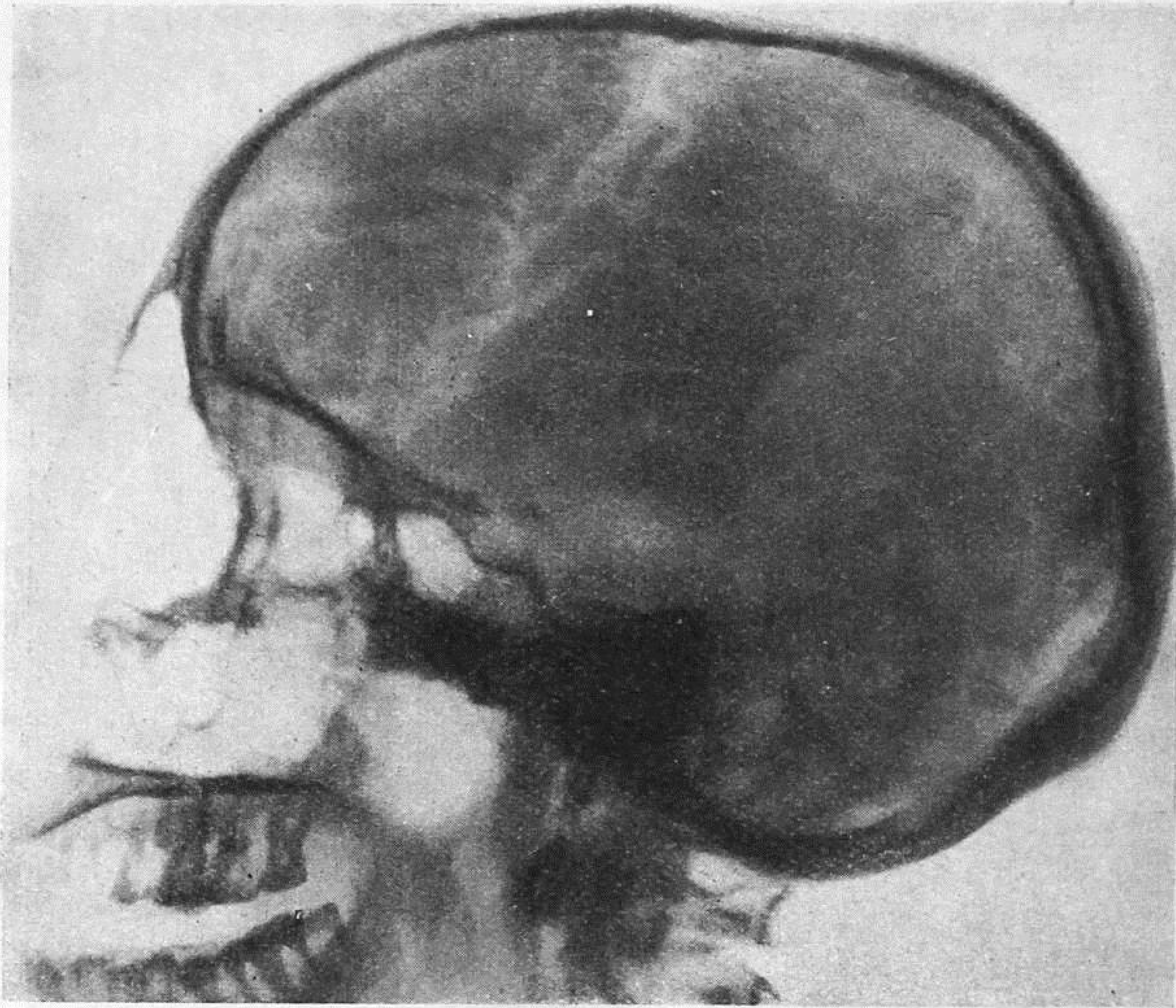
I radiogrammi che presento mostrano i caratteristici aspetti sopra descritti. (*Vedi i radiogrammi*).



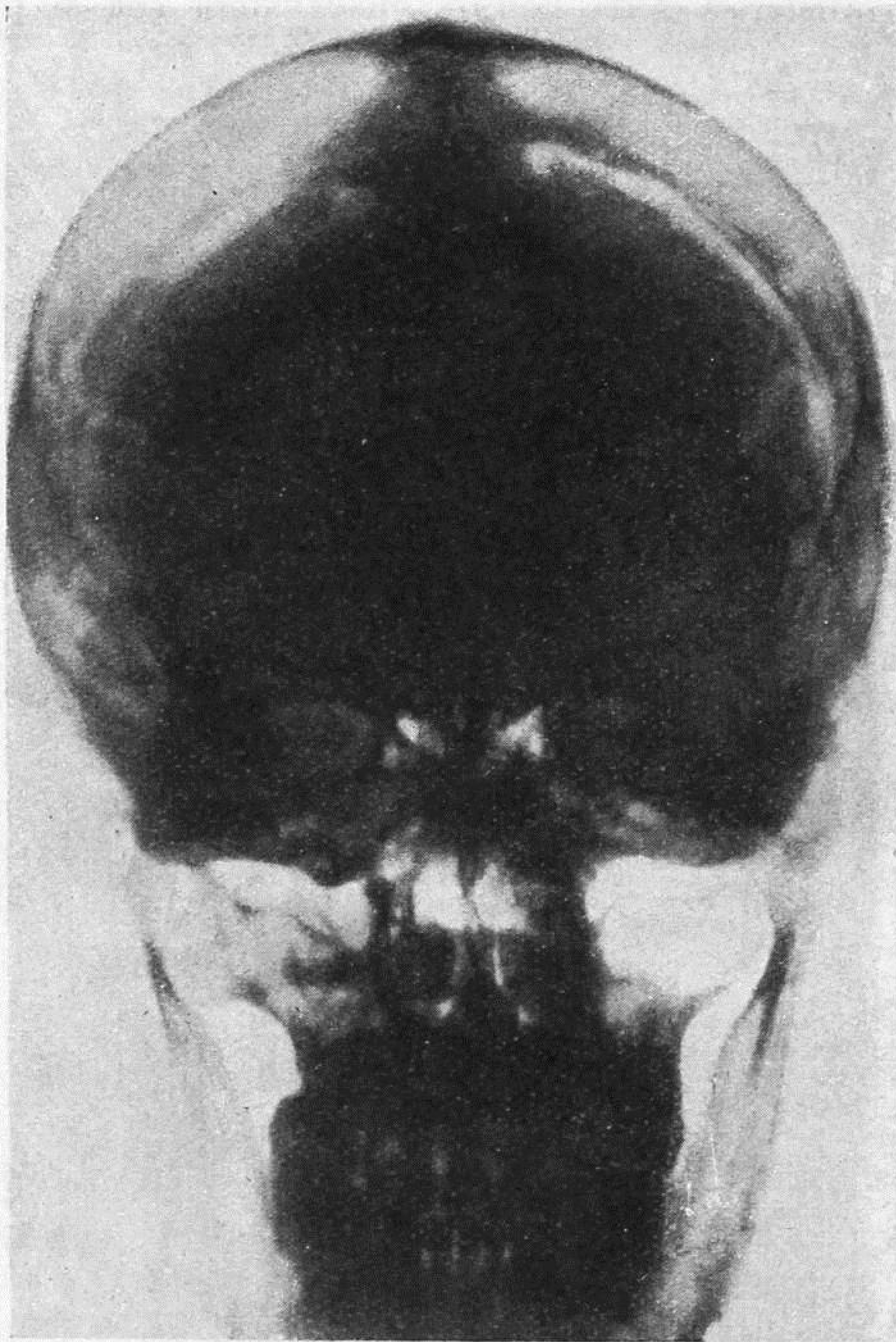
RAD. 1. — *Caso I. Tabella A.* Segni di aumentata pressione endocranica con accentuazione della circolazione lacunare diploica a « tela di ragno » nella volta cranica (regione parietale). Alisteresi della lamina quadrilatera che si presenta a tipo embrionale.



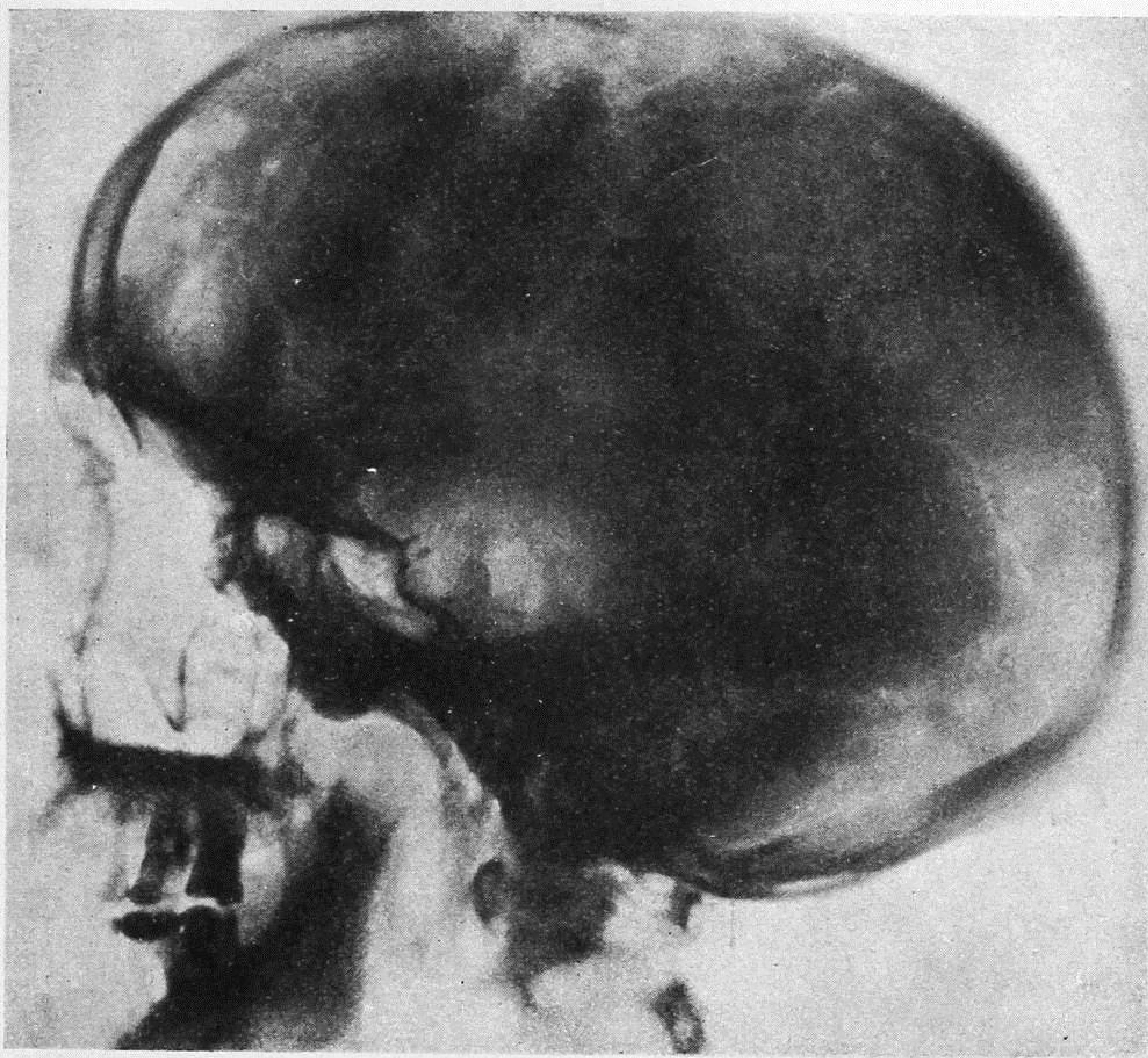
RAD. 2. — *Caso I. Tabella A.* I tronchi diploici ectasici sono visibili anche frontalmente.



RAD. 3. — *Caso II. Tabella B.* Notevole aumento della pressione endocranica con ectasia dei tronchi diploici, bene visibili nella volta cranica parietale e lungo la sutura coronaria. Calcificazione dei legamenti clino-petrosi.



RAD. 4. — *Caso II. Tabella B.* I vasi diploici fortemente ectasici sono visibili anche nella proiezione frontale.



RAD. 5. — *Caso VIII. Tabella B.* Aumento della circolazione lacunare diploica con aspetto a « testa di medusa » nella volta cranica (regione parietale). Sella turcica leggermente svasata.



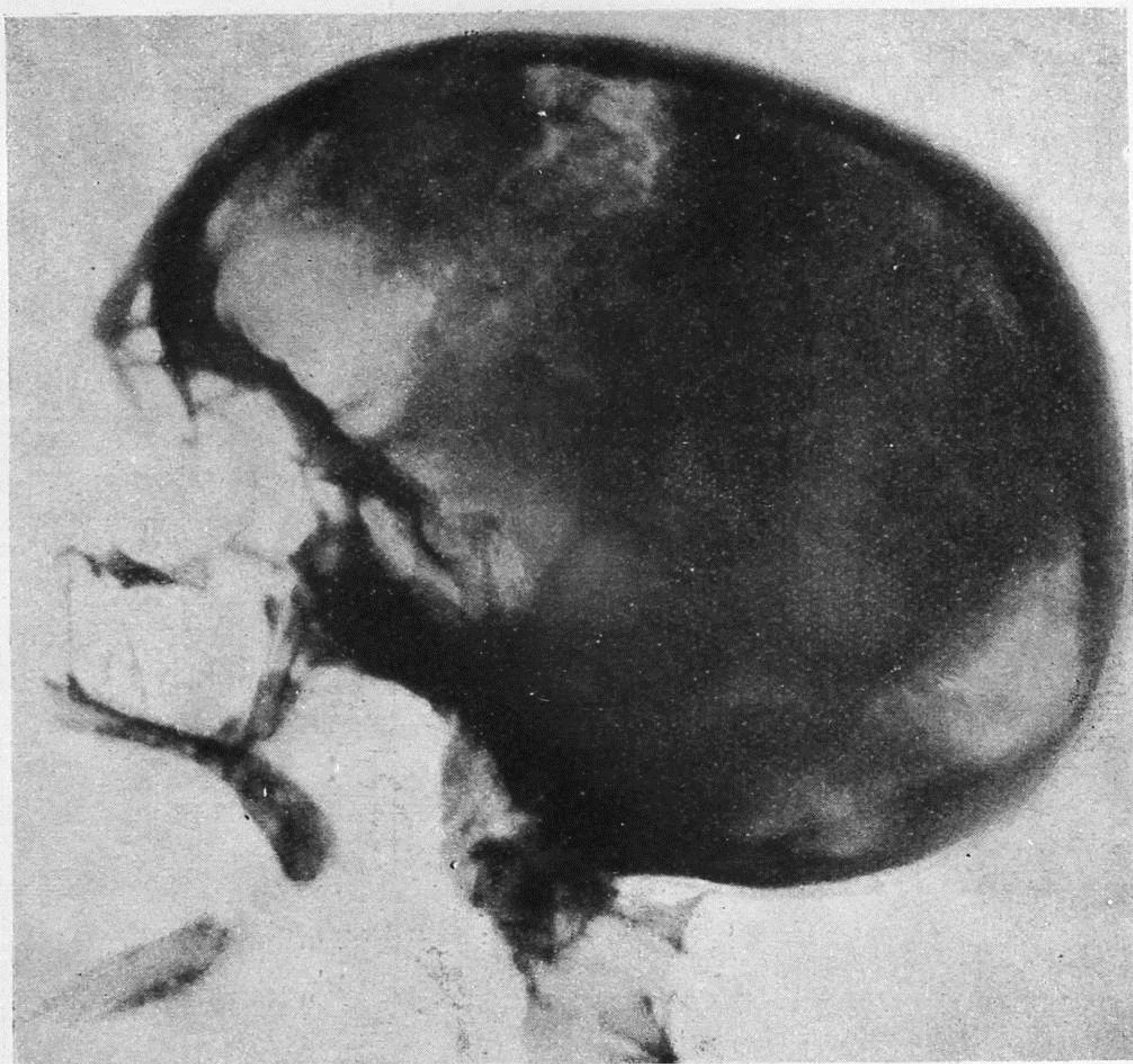
RAD. 6. — *Caso IX. Tabella B.* Notevole aumento della circolazione lacunare diploica con aspetto a « tela di ragno ». Sutura lamboidea marcata e leggermente diastasata. Ingrandimento del seno sfenoidale.



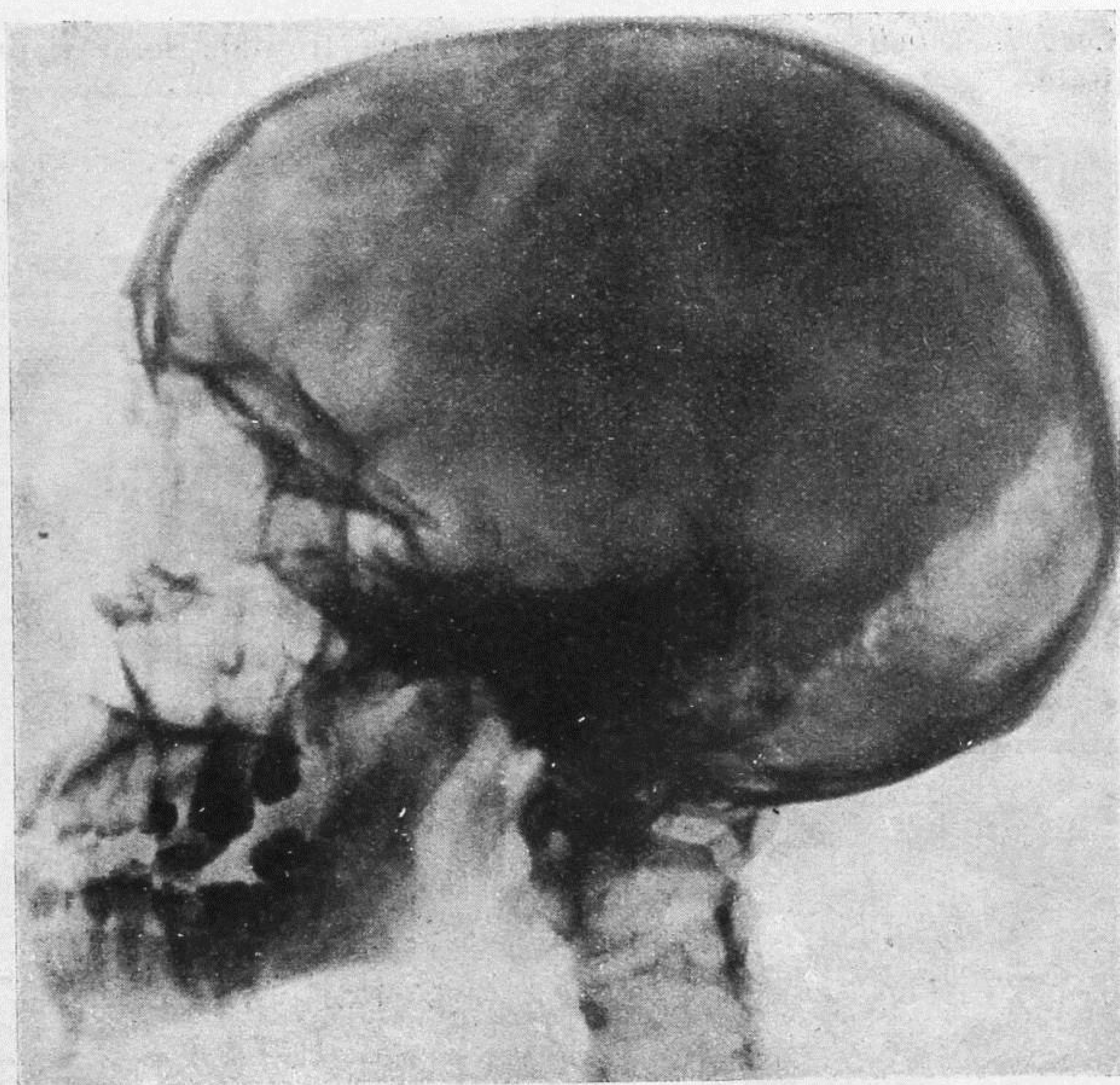
Rad. 7. — *Caso XI. Tabella B.* Solito aspetto a « tela di ragno » della volta cranica per accentuazione della circolazione lacunare diploica. Sella turcica piccola con usura dei processi clinoidei e calcificazioni proiettate intorno e dentro la sella.



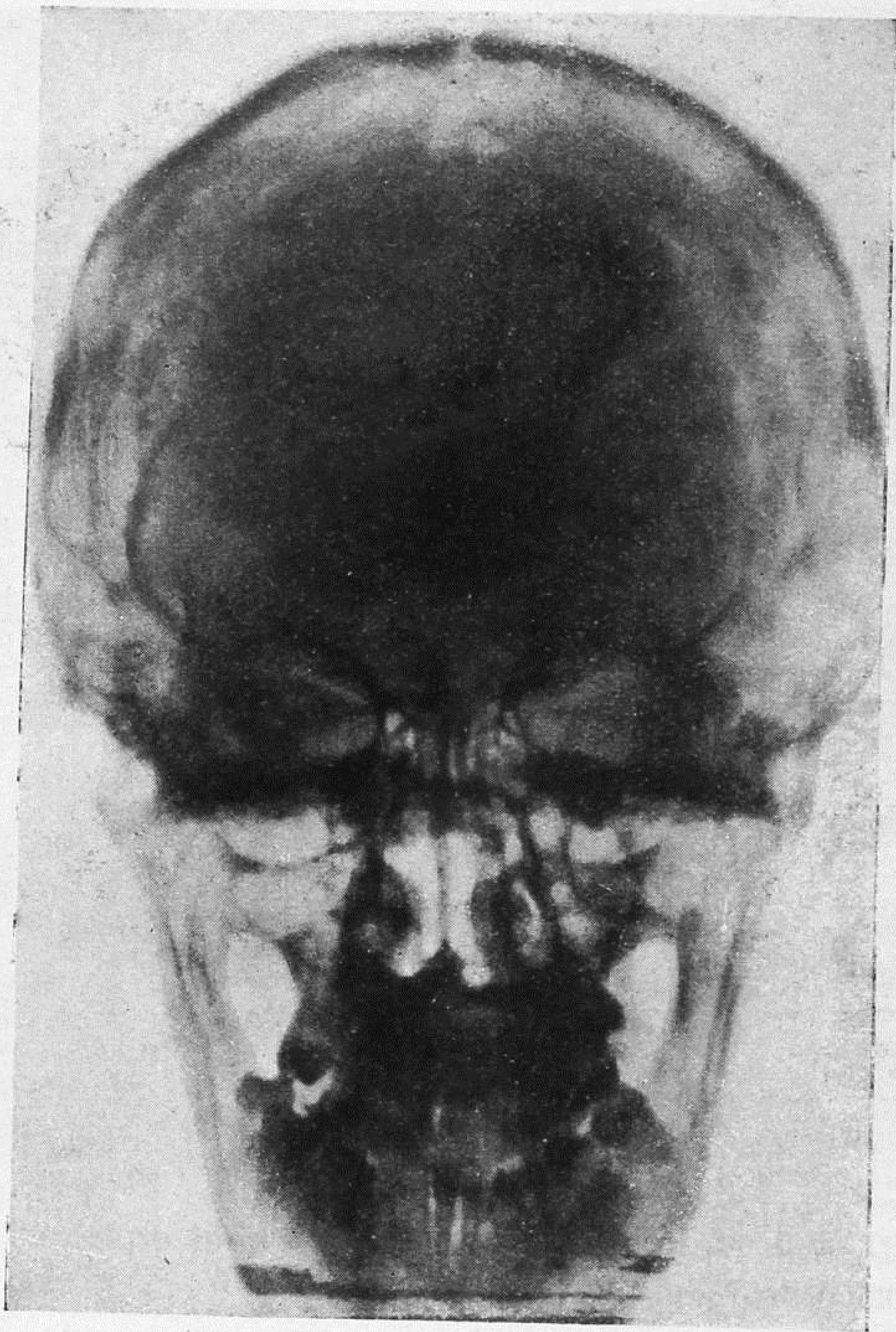
Rad. 8. — *Caso XII. Tabella B.* Ectasia dei tronchi diploici. Ispessimento della calotta cranica che è di aspetto spugnoso. Accentuazione della vitrea. Piccole calcificazioni nel mezzo della sella turcica.



RAD. 9. — *Caso XIII. Tabella B.* Stasi della circolazione diploica. Aspetto poroso della volta cranica. Osteofitosi del dorsum sellae.



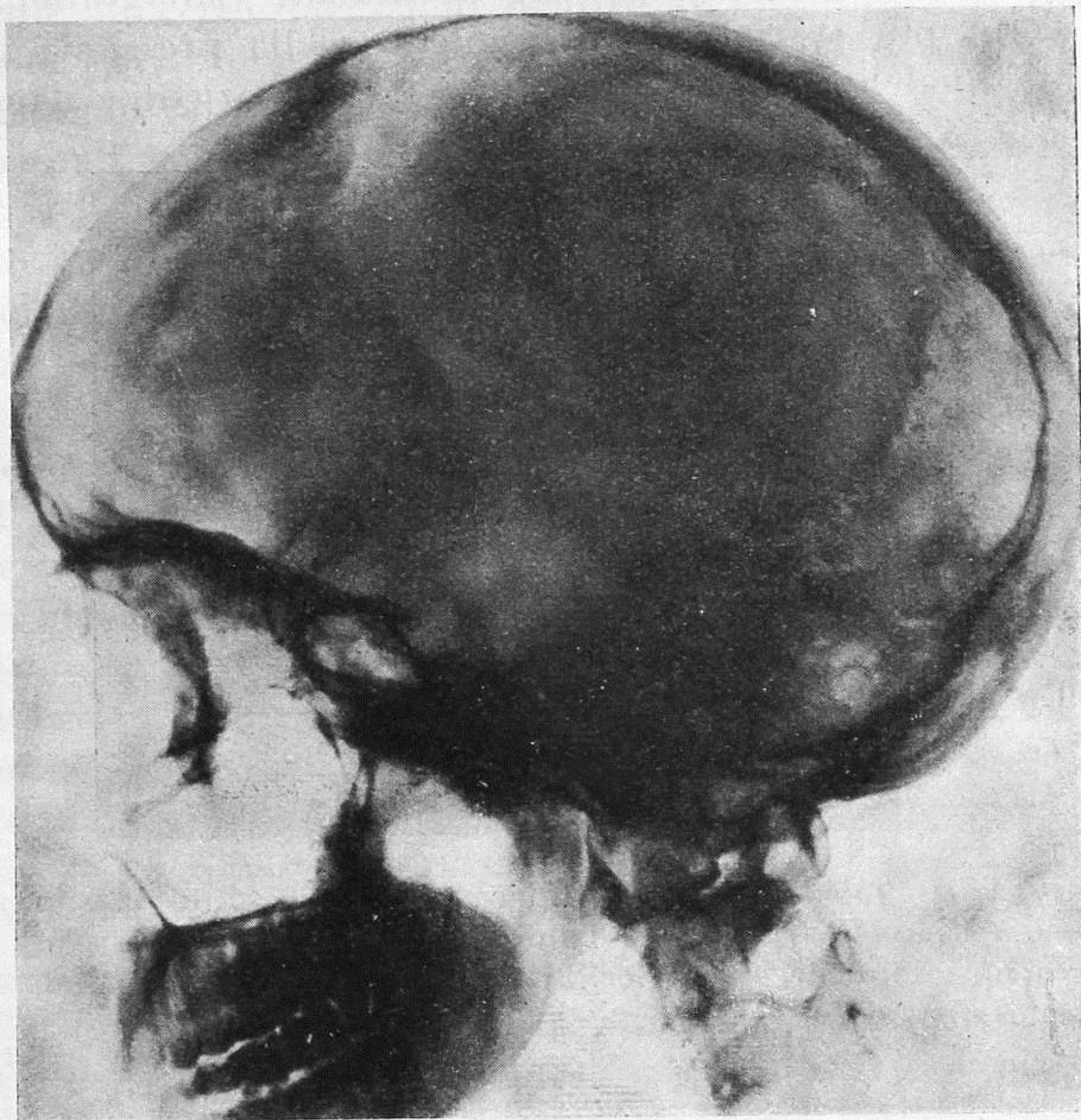
RAD. 10. — *Caso I. Tabella C.* Segni di ipertensione endocranica, con presenza di marcate impressioni digitate nella teca cranica.



Rad. 11. — *Caso I. Tabella C.* Anche nella proiezione frontale sono visibili le impressioni digitate.



Rad. 12. — *Caso VIII. Tabella D.* L'imagine sellare è quasi scomparsa ed è sostituita da una irregolare trabecolatura ossea che riempie la formazione sellare, non facendo più rilevare i processi clinoidei, il dorsum sellae, ecc.



RAD. 13. — *Caso I. Tabella F.* Presenza di marcate impressioni digitate; diastasi delle suture, ed ectasia dei tronchi diploici. Tenue processo osteofitario sul *dorsum sellae.*



RAD. 14. — *Caso XVI. Tabella B.* Scomparsa dei processi clinoidei anteriori e del *tuberculum sellae.* Lamina quadrilatera come spezzata alla base. Nella sella processo osteofitario del pavimento.

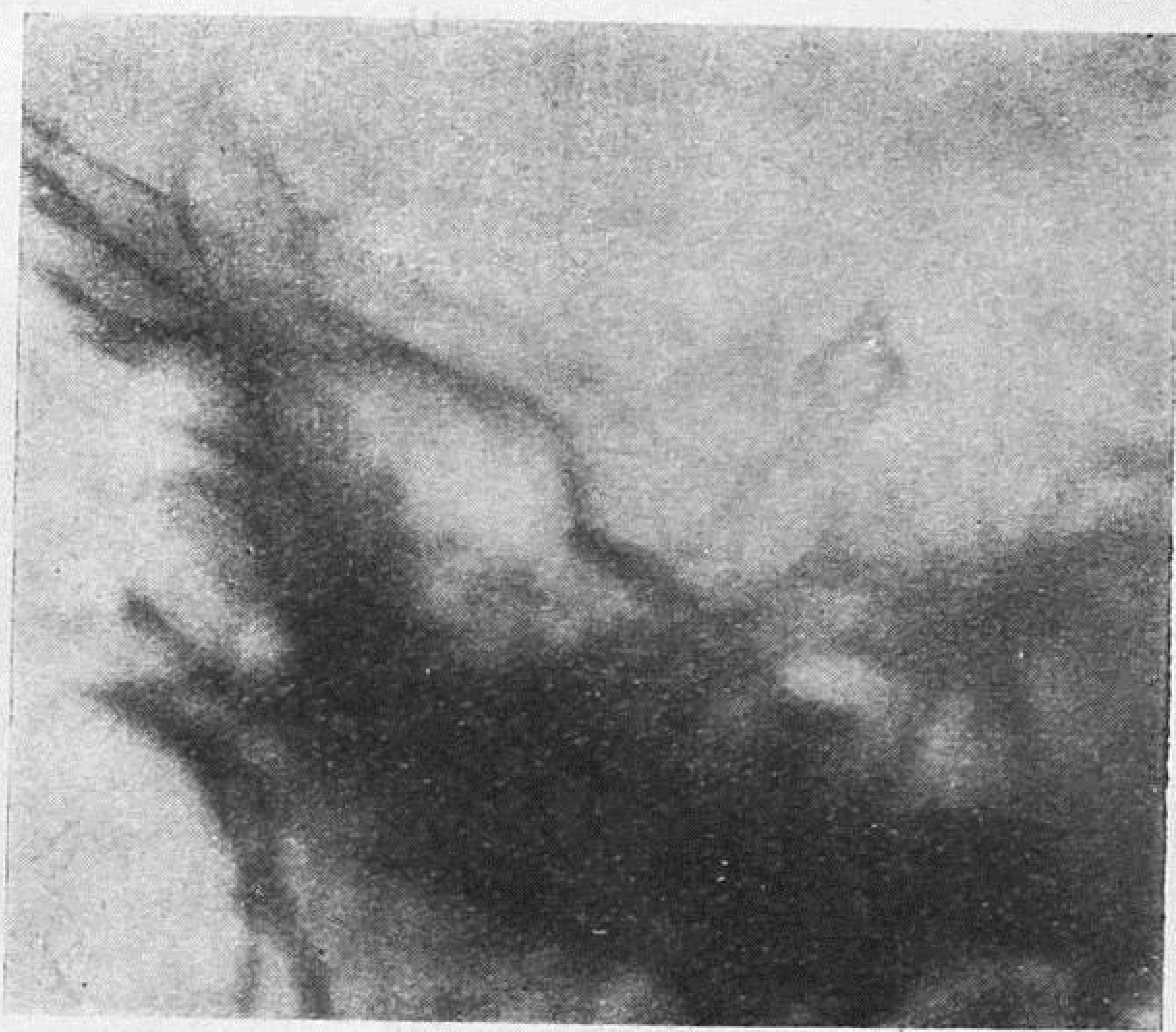
Come risulta dall'osservazione dei documenti radiografici si rilevano senz'altro i segni più svariati di un aumento della pressione endocranica. Ad eccezione di qualche raro caso, in quasi tutti i pazienti da me studiati la



Rad. 15. — *Caso XVII. Tabella B.* Sella turcica che ha perduto la sua normale imagine. Si nota un piccolo tratto della lamina quadrilatera reclinata in avanti. Scomparsa delle apofisi clinoidee posteriori. Gruppo di calcificazioni endosellari. Irregolarità del seno sfenoidale.



Rad. 16. — *Caso XVIII. Tabella B.* Sella turcica piccola, ipoplasica. Nell'ambito sellare presenza di processo osteofitario sul suo margine anteriore, e sulla lamina quadrilatera.



Rad. 17. — *Caso X. Tabella D.* La sella turcica ha perduto la sua normale morfologia. Si vede appena la lamina quadrilatera che appare notevolmente alisteretica. Pavimento della sella irregolare per presenza di processo osteofitario.

determinazione della pressione del liquor eseguita ad ammalato seduto ed a respiro tranquillo con manometro di Claude ha dato cifre iniziali al di sopra della norma, corrispondentemente quindi alla presenza da me notata delle immagini Roentgenografiche di ipertensione endocranica. Ora, indi-

pendentemente dalle considerazioni relative all'argomento in trattazione, desidero cogliere l'occasione per dire che tali segni radiografici, indici di una ipertensione endocranica, possono rilevarsi anche, all'infuori dei classici processi tumorali o idrocefalici cronici, in casi di ipertensione arteriosa in generale senza l'esistenza dei relativi segni oculari, umorali e clinici e senza deficit nervosi, ma soltanto con la esistenza di un modico aumento della pressione del liquor. Per quanto qualche autore, tra cui recentemente Stenvers nella riunione della Società Tedesca di Radiologia (Berlino, aprile 1935), abbia affermato che si possono perfino osservare diffuse dilatazioni delle vene diploiche senza alcun aumento della pressione endocranica nei psicopatici e nei neuropatici; per quanto altri autori (Lucherini, Palmieri ecc.) abbiano affermato, sulla scorta di casi clinici assai dimostrativi, che i segni craniografici dell'ipertensione endocranica possono essere qualche volta riferibili a processi morbosi di probabile origine endocrinopatica (diencefalica); pur tuttavia nei casi da me studiati si deve riconoscere, in concordanza con il riscontrato aumento pressorio del liquor, una evidente alterazione vasomotoria (« idrocefalo vasomotorio » nel senso di Greppi) responsabile dell'aumento della pressione intracranica e quindi del particolare aspetto radiologico del cranio.

Ho voluto dire tutto ciò essendo questo argomento dell'immagine Roentgen di ipertensione endocranica assai interessante e su cui si sono svolti recenti dibattiti ai quali non è stata estranea una mia pubblicazione (Lucherini; « Distrofia adiposo-genitale famigliare ed alterazioni craniche », Policlinico, sezione medica, 1933) — in cui viene descritto un caso di distrofia adiposo-genitale tipo Froehlich famigliare accompagnata nei componenti la famiglia da alterazioni particolari del cranio attribuite con ogni verosimiglianza ad un processo osteo-distrofico famigliare di probabile origine endocrinopatica. Un caso analogo di distrofia adiposo-genitale venne riferito al Congresso della Società Radio-Neuro-chirurgica italiana a Milano (30 ottobre 1934) dal Palmieri, il quale colse l'occasione per affermare la necessità di non accettare senza opportuna critica la spiegazione di un segno, come quello dell'aumento delle impressioni digitate, il quale non è ancora chiarito nel suo vero meccanismo genetico. Sempre sullo stesso argomento recentemente Dolfini nella seduta del 16 dicembre 1935 della Società Medico-Chirurgica di Pavia comunicò la constatazione radiografica, frequente specie nel cranio infantile, della presenza delle impressioni digitate, in assoluta assenza di fatti ipertensivi endocranici in atto o pregressi, mentre non di rado ebbe occasione di rilevare la concomitanza di processi distrofici o diffusi attribuendo in tali casi all'immagine Roentgen significato di carattere costituzionale.

Ora è vero che le informazioni che il rilievo craniografico può dare alla clinica sono spesso incerte, fallaci, troppo analitiche e poco documentate in rapporto al tempo, allo sviluppo, al meccanismo patogenetico delle alterazioni craniche; è vero che in particolare modo non è sempre dimostrato e dimostrabile il meccanismo genetico delle impressioni digitate; ed è vero ancora che queste presentano quindi importanza diagnostica soltanto quando si può seguirne la comparsa o quando è possibile metterle in rapporto con il quadro clinico (Stenvers); è vero quindi che è necessario usare prudenza nella interpretazione dei quadri radiografici dell'ipertensione endocranica;

però nei nostri casi in trattazione, per quanto escano dai comuni classici esempi nosografici, la presenza delle marcate note craniografiche di ipertensione endocranica è giustificata dalla esistenza in quasi tutti i casi (85,3 %) dell'aumento della pressione del liquor.

* * *

Cerchiamo ora di discutere e di interpretare, se possibile, le ragioni e il meccanismo genetico dell'ipertensione endocranica negli ipertesi e di chiarire il rapporto tra questa, sia essa primitiva o secondaria, e l'ipertensione arteriosa generale.

Come ho detto nell'85,3 % degli ipertesi da me studiati ho rilevato note radiografiche più o meno marcate di aumentata pressione endocranica giustificate dalla documentata presenza del corrispondente quasi costante aumento della pressione liquorale al Claude. Per assicurarmi intanto che i segni radiografici della ipertensione endocranica non potessero essere riferibili ad altri fattori ho voluto ricercare (trattandosi di ipertensione arteriosa nei quali facilmente l'equilibrio cardio-circolatorio poteva essere alterato) quali eventuali influenze potesse avere sull'aspetto Roentgenografico del cranio lo scompenso cardiaco più o meno accentuato sia in soggetti ipertesi, che in soggetti senza ipertensione arteriosa. Sono stato stimolato a fare tale ricerca partendo dal presupposto che in caso di scompenso cardiaco, venendo a stabilirsi una stasi venosa che si ripercuote anche sulle giugulari esterne nelle quali, attraverso la rete cranica superficiale arriva il sangue della circolazione diploica, questa potrebbe di conseguenza congestionarsi, e tale congestione quindi potrebbe venire denunciata dal caratteristico reperto craniografico. Ma queste mie ricerche sono riuscite pressochè negative, nel senso che fra quattro casi di scompenso cronico di cuore senza ipertensione arteriosa, soltanto in un caso ho trovato, senza che io possa trovarne una ragione, tenui segni radiografici di ipertensione endocranica (lieve ectasia dei tronchi diploici) mentre negli altri tre casi ho trovato reperti normali; e così pure nei dieci casi di ipertensione con scompenso cardiaco non ho rilevato alcuna modificazione particolare che facesse allontanare il quadro craniografico dal caratteristico aspetto da me quasi costantemente trovato.

D'altronde in quasi tutti i casi da me studiati ho ricercato la pressione venosa con il manometro di Claude e non ho mai trovato alcun diretto rapporto tra l'altezza di essa e il rilievo radiografico del cranio, nel senso cioè che ogni qualvolta essa era aumentata non esistevano segni Roentgenografici di ipertensione endocranica (vedi casi 2-3-4 della tabella E; caso 18 della tabella B, e casi 7 e 8 della tabella D); mentre invece i più tipici aspetti radiografici del cranio coincidevano con cifre normali della pressione venosa. Queste osservazioni, liberando l'ipotesi del disturbo di circolo generale, hanno servito a rilevare che il costante aumento della irrorazione dei canali diploici fosse in diretto rapporto con l'aumento della pressione del liquor. Infatti in quasi tutti i casi da me studiati la pressione del liquor determinata col manometro di Claude in posizione seduta ad ammalato in riposo e a respiro tranquillo ha dato valori superiori a 30 cmc. di acqua (ossia superiori alla norma la cui media, come è noto, varia da 18 a 30 cmc. di acqua). Soltanto in un caso (n. 16 della tabella B) ho avuto la pressione liquorale ini-

ziale di 25, ma in concordanza con tale rilievo non ho notato all'indagine craniografica alcun segno di aumentata pressione endocranica. In quasi tutti i casi ho misurato anche la pressione terminale dopo l'estrazione di 15 cmc. di liquor, ed ho rilevato (non avendo avuto brusche e marcate diminuzioni di valori) che il quoziente rachidiano di Ayala era in genere alto. Ciò, per quanto non in via assoluta, rappresenta un criterio diagnostico favorevole alla esclusione di un blocco nelle diverse sezioni ventriculo-meningee, mentre viceversa appoggia la esistenza di un perturbamento endocranico di tipo idrocefalico, se si vuole « vasomotorio » nel senso di Greppi. Però nelle mie osservazioni tale aumento di pressione endocranica è certo di modico grado, ed è giustificato unicamente nei pazienti dall'insorgere periodico di crisi emicraniche, di cefalea e di vertigini, mentre lo studio fatto in quasi tutti i miei casi del fundus oculi in rapporto alle condizioni particolari della papilla, è stato assolutamente negativo. Soltanto in un caso di ipertensione arteriosa da nefropatia (vedi tabelle C) l'esame del fondo dell'occhio ha fatto rilevare una papilla edematosa a margini sfumati ed edema peripapillare con vene congeste. Però in tale caso il riscontro oftalmoscopico poteva essere giustificato, a parte la cronica lesione renale, dalla forte pressione iniziale del liquor che raggiungeva nientemeno la cifra di 60 cmc. di acqua.

Come abbiamo quindi visto ai segni radiografici generali di modico aumento della pressione endocranica da me rilevati in una altissima percentuale di ipertesi (85,3 %) corrispondeva un aumento più o meno cospicuo della tensione liquorale, senza particolari modificazioni della pressione venosa, e sopratutto senza alterazione del fondo dell'occhio.

È necessario far noto che dallo studio dei miei casi non ho notato alcun rapporto diretto fra valori della pressione del liquor e grado ed entità dei segni Roentgen di ipertensione endocranica, nel senso che quanto più alta era la pressione liquorale tanto più marcata sarebbe dovuta apparire l'immagine radiografica dell'iperpressione endocranica. Infatti se si scorge la tabella B si osserva ad esempio che nei casi 3, 4, 6, 9, 14, pure avendo valori tensivi del liquor non eccessivamente elevati, si trovano segni marcati di aumentata pressione endocranica, mentre nei casi 7 (pressione liquor 50), 10 (pressione liquor 45) della tabella B, l'immagine dell'ipertensione endocranica è invece di tenue grado. Questa mancanza di rapporto diretto fra l'altezza delle cifre pressorie del liquor ed il grado dei segni radiografici di ipertensione endocranica, accoppiata dalla riscontrata evenienza di trovare casi di ipertensione generale con iperpressione del liquor (vedi caso n. 2 della tabella A; caso n. 19 della tabella B) senza alcun corrispondente segno radiografico di aumentata pressione endocranica, rende più incerta le spiegazioni del fenomeno e più sconcertante lo studio del relativo meccanismo patogenetico. Sorge anzitutto la domanda: quale il « *primum movens* », o l'ipertensione arteriosa generale agente attraverso disordini vasomotori o circolatori locali sulla iperproduzione del liquido cefalo-rachidiano o l'ipertensione endocranica primitiva che agendo secondariamente sui centri nervosi vegetativi superiori e magari sull'apparato vegetativo-ipotalamico legato alla funzione della ghiandola ipofisaria, viene a provocare lo sviluppo del fenomeno angio-spastico ipertensivo generale?

Purtroppo non è ancora possibile oggi superare questo tormentoso dilemma, nè è possibile rispondere a tale fondamentale domanda che investe

gran parte dell'edificio patogenetico, sia cioè esso centrale o periferico, della ipertensione arteriosa.

Per quanto la discussione di tale ardua questione esuli dall'argomento in trattazione, pur tuttavia non è inutile accennare il più brevemente possibile ai più recenti quesiti che, se pure ancora in via di accertamento e sotto la veste della ipotesi, riguardano l'importante problema.

Sappiamo che ormai da molto tempo sono conosciuti gli studi dei rapporti tra aumento della pressione endocranica e risposta ipertensiva generale, studi fondamentalmente elaborati dalla mente di Cushing (*Am. J. Med. Soc.*, 1902, XCCIV, 375). Ebbene in base allo studio di tali rapporti recentemente vari autori hanno voluto osservare se la provocazione sperimentale di un idrocefalo riuscisse a determinare l'insorgenza di una ipertensione arteriosa. A tale proposito, per citare gli autori più importanti dirò che Becht (*Studies on the cerebro-spinal fluid.*, Am. J. of Phys., 1920), ha studiato gli effetti dell'aumento della pressione del liquor per mezzo dell'iniezione di Ringer entro il cranio, rilevando che soltanto un notevole aumento della tensione liquorale può provocare una corrispondente ipertensione arteriosa. Dixon e Heller (*Arch. exper. Pat. Und. Pharm.*, 2-4, 265, 1932) ricorrendo ad iniezioni negli spazi sub-aracnoidei di caolino (« sindrome da caolino ») hano provocato a mezzo del blocco della via sub-aracnoidea, per ostacolo meccanico e per irritazione meningea, un idrocefalo cronico sperimentale, a cui dopo un po' di tempo seguiva l'instaurarsi di una ipertensione generale duratura e di una bradicardia.

In Italia Sacchi (« I reciproci rapporti tra pressione arteriosa, ritmo cardiaco e pressione endocranica », *Fisiologia e Medicina*, fasc. 6, 1934), ha studiato gli influssi esercitati sulla funzionalità dei centri vasomotori dalle modificazioni della pressione del liquor ed ha notato che i forti aumenti della pressione endocranica provocano, ischemizzando i centri e quindi eccitandoli, un aumento della pressione arteriosa, mentre i lievi aumenti producono al contrario un tenue abbassamento della pressione, come pure le forti diminuzioni della pressione del liquor si accompagnano a diminuzione della pressione arteriosa, mentre le lievi ad aumento.

Anche Martinetti della scuola di Greppi (« Sulle risposte del circolo arterioso generale all'aumento della pressione endocranica », *Fisiologia* e *Medicina*, 1935), in seguito ad accurate ricerche ha osservato fra l'altro che in genere soltanto quando la pressione endocranica raggiunge i valori di quella arteriosa si manifesta la risposta circolatoria tipica, caratterizzata da due fenomeni che tendono ad agire in senso opposto sul livello della pressione stessa e cioè: la bradicardia e l'ipertensione. Tali ricerche di fisiopatologia sperimentale, per quanto schematicamente citate, sembrerebbero offrire un appoggio di notevole importanza al concetto dell'origine « *prima* » centrale o encefalica dell'ipertensione arteriosa. Ma tali indagini sperimentali possono essere sufficienti a documentare ed a spiegare il significato e la « primitività » del fenomeno ipertensivo?

Le esperienze suddette e quelle anche di altri autori, da me non citati per ragioni di brevità, esperienze eseguite sugli animali, possono essere senza motivo di giustificata riservatezza e di serena critica essere riferibili a quella complessa sindrome morbosa che è la malattia ipertensiva umana? La difficoltà del « primum movens » del fenomeno angiospastico-ipertensivo non

è per il momento facilmente superabile, nonostante le legittime interessanti fatiche sperimentali.

Nel caso della ipertensione arteriosa umana, sempre a proposito dei rapporti tra aumentata pressione endocranica ed iperpressione del circolo, ed in riferimento al caratteristico aspetto radiografico del cranio negli ipertesi da me descritto, dirò che per quanto molti argomenti di ordine clinico, fisiologico, sperimentale ed anatomo-patologico sostengano la dottrina dell'origine neuro-endocrina centrale dell'ipertensione (Raab, Castex, Kahler, ecc.), pur tuttavia altri argomenti contrastano e minano l'assolutismo e la saldezza di tale dottrina (E. Greppi, « Fattori endocranici nell'ipertensione arteriosa », *Rivista di Neurologia,* fasc. II, 1933). Non è il caso ora di affrontare tale discussione, ma dirò solo che il rilievo della iperpressione endocranica nell'iperteso può purtroppo costituire l'espressione clinica di un fenomeno primitivo, o essere una conseguenza locale secondaria di un processo arterioso generale.

Io, d'altro canto penso, come altri autori, che indipendentemente dalla primitività del fenomeno, non si può escludere la eventualità della realizzazione di un circolo vizioso, nel senso che o la sindrome ipertensiva generale potrebbe provocare col disordine vasomotorio encefalico e quindi con il disturbo dell'attività funzionale dei plessi coroidei l'aumento della pressione endocranica, e tale aumento a sua volta aggraverebbe la già esistente ipertensione circolatoria generale o viceversa.

Secondo me non è assurdo pensare che lo stesso orientamento ipertensivo vaso-costrittore possa determinare a lungo andare e contemporaneamente al processo generale ipertensivo anche uno stimolo locale (endocranico) attivatore sui plessi coroidei, sulle leptomeningi, sugli spazi di Virchow-Robin e sui villi aracnoidali, sapendo la parte importante che in base alle recenti ricerche questi elementi anatomici prendono nella circolazione del liquor.

È noto che la pressione del liquor è la risultante di svariati fattori tra i quali la quasi completa rigidità dell'involucro cranio-vertebrale, l'incompressibilità del tessuto nervoso stesso e delle membrane che lo avvolgono, ma sopratutto la quantità di sangue circolante nel cranio e le sue variazioni: attive proprie al cervello sotto l'influenza dei vasomotori e passive dipendenti dalla circolazione generale. (Riser, « Comunicazione II Congresso int. di neurologia », Londra, 1935).

Quel che certo è che rapporti di indiscutibile importanza esistono tra pressione arteriosa, pressione liquorale ed anche pressione venosa; ma come è possibile al lume delle attuali nozioni riuscire a dimostrare in via di definitiva sicurezza la « primitività » del fenomeno? Argomenti si possono portare in favore dell'una o dell'altra tesi, ma nessuno di essi risolve l'arduo quesito.

Anche dalle ricerche da me intraprese potrebbero trarsi rilievi favorevoli all'appoggio dell'una o dell'altra tesi, ma purtroppo il problema rimane ancora e sempre oscuro.

È opportuno infatti a questo proposito far notare che a favore del concetto della « primitività » del processo angiospastico-ipertensivo generale io ho rilevato in queste mie ricerche che non tutti gli ipertesi (percentuale del 14,7 %) di qualsiasi tipo essi siano, presentano il caratteristico quadro radiografico del cranio da me notato; che non vi è alcun rapporto diretto tra al-

tezza delle cifre della pressione arteriosa e del liquor ed entità e grado dell'immagine Roentgen di aumentata pressione endocranica; che non tutti gli ipertesi vanno soggetti a vertigini ed a cefalee; e che in casi di encefalopatie acute nelle quali si ha aumento della pressione endocranica (meningite acuta, sierosa, tubercolare, emorragie meningee) non si nota mai corrispondente aumento della pressione arteriosa.

È così viceversa a favore del concetto della « primitività » del processo ipertensivo endocranico si potrebbe citare l'importante fenomeno della caduta della pressione arteriosa a seguito della rachicentesi e della sottrazione di liquor; e in special modo il rapporto tra abbassamento della pressione arteriosa ed altezza della rachicentesi (puntura lombare e sottoccipitale), nel senso che più alta è fatta la puntura più marcata è la caduta della pressione arteriosa, fenomeno questo recentemente rilevato da Lucherini e Di Porto (« Variazioni pressorie in rapporto alla rachicentesi eseguita negli ipertesi a varie altezze con e senza sottrazione di liquor », « Cuore e Circolaz. », 1937). Tali argomenti però anche se interessanti non rischiarano il difficile quesito del « primum movens » e lasciano insoluta la documentazione della genesi prima del fenomeno. Ora anche se la dottrina molto diffusa dell'origine neuro-endocrina centrale o encefalica della ipertensione è assai suggestiva, anche se qualche forma o tipo di ipertensione arteriosa è con presumibile esattezza legata ad uno squilibrio endocranico, pur tuttavia tale dottrina in genere non è possibile accettarla senza riserve, e per il momento quindi è lecito pensare che i due fenomeni (angiospasmo ipertensivo generale e squilibrio ed iperpressione endocranica) si ingranino e s'influenzino e si esaltino vicendevolmente con la inesorabilità di un circolo vizioso. Abbiamo già detto prima che la malattia ipertensiva può a lungo andare stimolare « attivamente » la funzione dei plessi coroidei e quindi iperprodurre liquor (idrocefalo vasomotorio nel senso di Greppi); ma come possiamo sicuramente accertarcene? E come pure possiamo nell'altro presunto meccanismo genetico (primitività dei fenomeni centrali-encefalici) seguire e documentare la comparsa dei relativi segni clinici e radiografici? Sempre per rimanere nel campo delle ipotesi si potrebbe anche pensare che nello stato ipertensivo la ipersecrezione di liquor rappresenti un fenomeno direi quasi di difesa, nel senso che a causa del processo angiospastico iperproducendosi ed accumulandosi localmente increti ormonici (ipofisari) o metaboliti abnormi tendenti ad alterare la funzione dei centri vasomotori, essi possano essere diluiti dall'aumentata secrezione di liquor, che ne viene a limitare quindi gli effetti. Ancora si potrebbe pensare che a causa del disturbo circolatorio endocranico, alterandosi eventualmente l'integrità e la resistenza della barriera emato-encefalica, possano passare nel liquor componenti biochimici estranei esercitanti a loro volta una influenza dannosa sui centri vegetativi superiori.

In ogni modo, anche se è lecito fare delle ipotesi, il problema rimane per il momento di difficile soluzione; e soltanto da questo mio studio posso trarre il conclusivo sicuro rilievo che nella maggior parte degli ipertesi, siano essi « puri » che con complicazioni, l'immagine radiografica del cranio presenta note caratteristiche di aumentata pressione endocranica. Tale dato (anche se non assoluto e non rilevabile nella totalità dei casi), a parte l'importanza che però ha nello studio dei rapporti fra ipertensione arteriosa

ed iperpressione endocranica, ha il valore ripeto non assoluto di un controllo radiografico o meglio se si vuole di un nuovo indice di semeiotica craniografica di utilità notevole dottrinale e pratica. Non sarebbe neppure audace pensare che da queste mie ricerche fosse possibile trarre il modo di stabilire più o meno approssimativamente l'*età* dell'ipertensione arteriosa partendo dal concetto che più accentuati e diffusi sono i rilievi radiografici della iperpressione endocranica, più antica è l'epoca della comparsa della ipertensione arteriosa.

***

Come abbiamo visto le note radiografiche di iperpressione endocranica da me rilevate negli ipertesi sono di vario tipo, ossia le più frequenti ad osservarsi sono quelle consistenti nell'aumento della irrorazione dei canali diploici, nell'ectasia dei seni specie del trasverso, e nella diastasi delle suture, mentre meno frequentemente ho notato irregolarità e dismorfismo dell'immagine sellare.

Raramente poi ho rilevato accentuazione delle fossette scavate nella vitrea dalle granulazioni del Pacchioni e reperto eccezionale è stato il rilievo delle caratteristiche impronte digitate. Di questo ultimo rilievo, per quanto eccezionale, il significato e la spiegazione non possono essere offerti che dal solo fattore attuale dell'ipertensione arteriosa e liquorale, per la ragione che nei miei casi nei quali tale rilievo esisteva l'accurata inchiesta anamnestica non ha fatto emergere l'esistenza di pregresse alterazioni idrocefaliche e d'altro canto i dati clinici hanno fatto escludere la presenza di particolari lesioni cerebropatiche in atto.

Piuttosto dove è opportuno soffermarsi alquanto è nel rilievo della irregolarità e della deformazione del disegno sellare più volte da me notato (con la percentuale del 32 %) nel cranio degli ipertesi con le caratteristiche e svariate immagini da me sopra descritte.

Tale osservazione è di grande interesse per l'importanza che attualmente va assumendo il sistema infundibolo-ipofisario nei suoi rapporti fra centri nervosi superiori vegetativi, liquor, pressione endocranica e pressione arteriosa generale. È noto che Kreidl e Karplus (1908-1928) hanno fatto rilevare che i centri nervosi dell'ipotalamo fra le varie altre importanti funzioni hanno anche quella di regolare la pressione arteriosa. Hoffmann ed Anselmino nel 1931 hanno illustrato nella eclampsia con ipertensione arteriosa uno stato di sovraeccitamento nel lobo posteriore dell'ipofisi.

La maggior parte degli autori (Roussy e Mosniger, Lhermitte, Cushing, ecc.) considera l'apparato vegetativo ipotalamico come il centro superiore del sistema nervoso vegetativo e lo ritiene legato mediante connessioni di qualità diversa con la ghiandola ipofisaria di cui il lobo posteriore o nervoso è un prolungamento cerebrale. Tali complesse correlazioni ipotalamo-ipofisarie trovano la loro base in rapporti anatomici e in osservazioni sperimentali, cliniche e fisio-patologiche delle più importanti delle quali brevemente accennerò.

Cannon, Bretton e Bard in ricerche sperimentali sulla funzione del diencefalo, hanno dimostrato che la rimozione degli emisferi cerebrali, nei gatti provoca oltre la tachicardia, l'erezione dei peli, la sudorazione ed altro, anche fenomeni di ipertensione arteriosa.

Ciò viene a dimostrare che tale meccanismo è evidentemente subcorticale e che la corteccia esercita un'azione inibitrice.

Bogaert (Comunicazione secondo Congresso Internazionale di Neurologia di Londra, 1935) ha affermato che l'eccitazione faradica della regione infundibolo-tuberiana, della regione del pavimento del III ventricolo compresa tra il chiasma ottico e l'ipofisi, dei peduncoli cerebrali dopo estirpazione di tutto il cervello (ipotalamo compreso), determina oltre attachi convulsivi tonico-clonici e disturbi respiratori anche aumento della pressione arteriosa. Inoltre è stata recentemente osservata l'analogia tra la sindrome determinata dalla β-metil-acetil-colina, fra la sindrome consecutiva ad iniezione intraventricolare di pituitrina, fra l'epilessia diencefalica e la sindrome da ipertensione arteriosa genuina. H. Page (*Am. Journal med. scien.*, luglio 1935) a questo proposito ha portato un importante contributo allo studio dei rapporti fra ipertensione essenziale e sindrome da eccitazione diencefalica, affermando che questa suole verificarsi specie in giovani donne ed è caratterizzata oltre che da valori tensivi elevati, anche da tremori, da eccitamento, da frigidità sessuale, da nausee, da mestruazioni abbondanti, ecc.

L'importanza attribuita all'ipofisi o meglio ai centri mesodiencefalici quali fattori « centrali » di regolazione del circolo trova appoggio clinico nella dimostrata presenza di principi attivi vasomotori neuro-ipofisari nel liquor, nell'esistenza del morbo di Cushing dovuto all'adenoma basofilo pre-ipofisario, morbo che tra gli altri sintomi particolari (osteoporosi, ipertricosi, obesità) presenta quello dell'ipertensione arteriosa, in contrapposizione all'altra malattia, ossia alla cachessia tubero-ipofisaria di Simmonds caratterizzata da una forte ipotensione arteriosa.

Sempre per rimanere nel campo dell'importanza dell'ipofisi nei riflessi dello stato ipertensivo generale dirò che Kylin (*Zeit. f. Kreislauff.*, vol. 27, n. 1-12, 1935) per dimostrare che nell'ipertonia si ha una iperfunzione del lobo anteriore dell'ipofisi, ha studiato la eliminazione del prolan nelle urine ed è riuscito a rilevare un parallelismo fra l'aumento della pressione arteriosa e l'aumento della eliminazione del prolan stesso.

D'altro canto recentemente Jores (*Klin. Wschr.*, 13 giugno 1936) partendo dal rilievo da lui stesso fatto, che cioè nel morbo di Cushing si ha un'aumentata produzione di ormone corticotropo, ha rilevato in successive ricerche che nel siero di ipertesi si può dimostrare la presenza di una sostanza che può determinare modificazioni istologiche del lobo anteriore dell'ipofisi analoghe a quelle prodotte dall'ormone corticotropo, con il quale ha in comune anche le proprietà chimiche. Le risultanze di queste ricerche vengono ad appoggiare l'ipotesi di una eventuale influenza indiretta dell'ipofisi sulla pressione attraverso una stimolazione dei surreni.

Ha voluto brevemente riportare le più recenti ed importanti indagini sperimentali, cliniche e fisio-patologiche intorno all'apparato vegetativo ipotalamico ed intorno alle relative correlazioni ipotalamo-ipofisarie, allo scopo di far rilevare l'indiscussa importanza della ghiandola ipofisaria e dei centri vegetativi meso-diencefalici nel meccanismo di regolazione del circolo. Naturalmente per quanto gran passi in avanti siano stati fatti in tale campo, pur tuttavia il problema rimane ancora incerto, per non dire oscuro, nella documentazione della parte (sia essa diretta o indiretta) che l'ipofisi ha nel

gioco delle manifestazioni ipertensive ed anche nella documentazione della « primitività » di azione e di reazione di tale ghiandola nei raffronti del complesso apparato ipotalamico.

Io per quel che riguarda il mio studio ho potuto rilevare, come ho detto, con relativa frequenza (32 %) deformazioni più o meno spiccate dell'immagine sellare negli ipertesi complicati con arteriosclerosi (vedi radiogrammi n. 1, 5, 8, 12, 14, 15, 16, 17). Negli ipertesi « puri » invece la percentuale del dismorfismo sellare è assai meno elevata. Ciò dimostrebbe che altri fattori debbono intervenire (forse l'età dello stato ipertensivo di non facile spiegazione).

Tali deformazioni radiologiche già da me descritte sopra, per quanto è pressochè impossibile seguirne l'epoca di comparsa e lo svolgimento, sono tuttavia d'indiscutibile importanza nello studio dei fattori endocranici ed ipofisari nell'ipertensione arteriosa.

Il riscontro infatti da me fatto delle deformazioni le più svariate del disegno sellare in vari ipertesi con arteriosclerosi fa pensare che esse possano essere secondarie o ad alterazioni anatomiche le più diverse per qualità, entità e sede dell'ipofisi o della regione infundibolo-tuberiana, ovvero ad alterazioni indotte dall'eventuale idrope del III ventricolo sulla sella turcica.

Queste due ipotesi sono in verità verosimili, e se la prima, quella cioè delle alterazioni anatomiche è sostenuta come abbiamo detto dai rilievi anatomo-clinici del morbo di Cushing e della cachessia di Simmonds, la seconda ipotesi, quella dell'idrope del III ventricolo, si appoggia all'esistenza indiscussa dell'ipersecrezione liquorale o per dir meglio dell'idrocefalo cronico interno.

Il polimorfismo da me rilevato delle alterazioni radiologiche della immagine sellare negli ipertesi rende assai difficile poter discriminare con sicurezza la parte che hanno i due momenti causali, e formulare una precisa diagnosi di natura.

Bertolotti giustamente afferma la difficoltà di enunciare una precisa diagnosi sulla sola base delle alterazioni nella morfologia sellare. Certamente però nei casi da me studiati il polimorfismo di tali alterazioni fa con maggiore verosimiglianza pensare che l'idrope del III ventricolo, secondario all'idrocefalo interno, possa influire in maniera la più diversa sulle formazioni sellari, specie sulla disposizione, sul trofismo e sulla integrità della lamina quadrilatera, a seconda che esista una maggiore dilatazione o del recesso infundibolare o del recesso ottico.

E tale influenza su gli elementi della sella turcica e quindi sulla ipofisi e sui centri ipotalamici può esser dovuta oltre che a fattori meccanici, anche a fattori infiammatori secondo le più recenti vedute (ependimite cronica, ecc.).

Infine non è inutile che io faccia rilevare, considerando la vicinanza anatomica e la correlazione funzionale fra ipofisi e pineale, e considerando il significato delle calcificazioni ghiandolari, come nei crani degli ipertesi da me studiati abbia spesse volte notato segni di calcificazione della ghiandola pineale.

I rilievi radiografici da me fatti nello studio dei rapporti fra ipertensioni endocraniche idrocefaliche ed ipertensione arteriosa generale, offrono

lo spunto per dare all'indagine Roentgen in questo campo un'importanza di primissimo piano, e dimostrano ancora, fra l'evidenza dei vari segni di aumentata pressione endocranica, il valore del fattore ipofisario e diencefalico nel gioco del meccanismo patogenetico dell'ipertensione arteriosa.

Opportuni controlli anatomo-patologici ed anatomo-radiologici che mi riprometto utilmente di fare in proposito potranno gettare molta luce su questi complessi ed ancora oscuri problemi.

RIASSUNTO.

L'A. allo scopo di chiarire il problema dei rapporti fra ipertensione endocranica e pressione arteriosa generale, ha sottoposto all'indagine Roentgen del cranio n. 104 casi di ipertesi, ed ha rilevato in questi, con la percentuale dell'85,3 %, la presenza di evidenti segni radiografici di aumentata pressione endocranica, consistenti in particolar modo in una accentuazione della circolazione lacunare diploica, ed in un dismorfismo dell'immagine sellare. In quasi tutti i pazienti studiati, la determinazione della pressione del liquor ha dato cifre iniziali al disopra della norma. L'A. discute e tenta di interpretare, sulla scorta di altre ricerche complementari, le ragioni ed il meccanismo genetico dell'ipertensione endocranica idrocefalica negli ipertesi ed affronta il complesso problema del *primum movens* del processo ipertensivo, sia cioè esso l'endocranico, o l'arterioso generale. Conclude che i due fenomeni con ogni verosimiglianza (l'angiospasmo ipertensivo e l'iperpressione endocranica) si ingranano, si influenzano e si esaltano vicendevolmente con la inesorabilità di un circolo vizioso.

Dopo aver affermato che l'immagine radiografica del cranio rilevata negli ipertesi ha il valore di un nuovo indice di semeiotica cranigrafica, e può in modo approssimativo stabilire « l'età » dell'ipertensione arteriosa, l'A. si sofferma sul frequente rilievo della irregolarità del disegno sellare negli ipertesi e coglie l'occasione per parlare dell'importanza che attualmente va assumendo il sistema infundibolo-ipofisario quale fattore « centrale » di regolazione del circolo, e del suo valore nel gioco del meccanismo patogenetico dell'ipertensione arteriosa.

III.

Il ruolo dell'elemento endocrino e dell'elemento neuro-vegetativo nella patogenesi del morbo di Flajani-Basedow.

ALBERTO SALMON

Docente in Neuropatologia nella R. Università di Firenze.

La patogenesi di questa interessante affezione poggia su numerosi fattori. Mentre, fino a pochi anni or sono, si dava un valore quasi esclusivo alla tiroide, oggi si accorda una notevole importanza anche alle ghiandole endocrine che si connettono funzionalmente con la tiroide, nonchè all'apparato simpatico, ai centri vegetativi ipotalamici. Il ruolo pertanto di questi elementi, incluso quello della stessa tiroide, non appare ben precisato; si discute tuttora se l'affezione sia l'esponente dell'ipertiroidismo o d'una secrezione tossica della tiroide; numerosi Autori invocano nella sua patogenesi l'iperadrenalinemia, altri l'insufficienza surrenale; si ritiene che una delle principali cause dell'affezione sia l'iperfunzione della preipofisi, mentre negli anni decorsi si vantavano i miglioramenti della sindrome stessa con la cura ipofisaria; resta a precisarsi il ruolo del timo, delle isole pancreatiche, delle paratiroidi, dei nuclei diencefalici nel meccanismo dei fenomeni morbosi. Il principale scopo di questa mia pubblicazione è particolarmente quello di precisare l'azione di questi elementi patogenetici, per meglio comprenderne il valore. Iniziamo il nostro studio con la tiroide.

La tiroide. — La tiroide, nel morbo di Flaiani-Basedow (F-B), presenta dei speciali caratteri patologici: l'iperplasia dell'epitelio ghiandolare, la presenza di isolotti eosinofili (Roussy), la povertà di iodio e di nucleo-proteidi fosforati nel tessuto ghiandolare (Kocher); la ghiandola è molto vascolarizzata ed assume di regola un carattere infantile o fetale (Müller, Pende, Breitner); essa è spesso ipertrofica. I pazienti, anche in assenza dell'ipertrofia tiroidea, presentano i più caratteristici sintomi dell'ipertiroidismo: la tachicardia, il tremore, i sudori, l'insonnia, l'ipertermia, l'aumento del metabolismo basale, l'eccitabilità psico-motrice, l'emotività, talora i disordini psichici; sintomi che si ottengono sperimentalmente nei soggetti sani con la somministrazione degli estratti tiroidei in dosi elevate. I sintomi basedowiani si accentuano di regola con questi estratti, si attenuano coi rimedî che diminuiscono la secrezione della tiroide, cioè con l'iodio, col siero di animali tiroidectomizzati, con la radioterapia, con l'estirpazione parziale o totale della ghiandola. Si ammette quindi una stretta correlazione tra i principali sintomi del morbo basedowiano e l'ipertiroidismo.

Non tutti i sintomi basedowiani si ottengono pertanto con l'ipertiroidismo sperimentale e cessano con la tiroidectomia; tra questi sintomi merita una speciale menzione l'esoftalmo, uno dei più tipici fenomeni dell'affezione. Numerosi Autori ritengono che esso non abbia una genesi tiroidea e debba

invece considerarsi come un fenomeno simpatico; per alcuni costituirebbe un sintoma surrenale legato all'iperadrenalinemia, per altri un fenomeno ipofisario, diencefalico, ecc.

Prima di pronunciarci sul delicato problema, esaminiamo il meccanismo per cui l'iperfunzione della tiroide si esprime coi sintomi più noti del basedowismo. Il secreto tiroideo, è noto, è uno dei più squisiti eccitanti dell'apparato vegetativo; l'ipertiroidismo si traduce con numerosi sintomi d'ipertonia simpatica: la tachicardia, il cardiopalmo, l'ipertermia, la midriasi, l'ipertensione arteriosa, e con numerosi sintomi d'ipertonia vagale: la lacrimazione, i sudori, la diarrea, l'accentuazione del riflesso oculo-cardiaco di Dagnini-Aschner; sintomi che si associano di regola a quelli simpaticotonici sopra descritti. Nei basedowiani predominano ora i fenomeni simpaticotonici, ora quelli vagotonici. L'esoftalmo è ritenuto dalla pluralità degli Autori un fenomeno simpaticotonico (Castellino, Pende, Labbé, Justin-Besançon, Villaret, Urechia, Sainton, ecc.); esso si attenua coi rimedî simpaticolitici, in specie con l'yohimbina e preparati affini, che paralizzano il simpatico ed eccitano il parasimpatico. L'esoftalmo migliora ugualmente con l'eserina, con la geneserina, che eccitano il vago e moderano il simpatico; cessa talora dopo la simpaticotomia cervicale. Comprenderemo di conseguenza che il secreto tiroideo per i suoi ormoni simpaticotropi favorisca lo sviluppo dell'esoftalmo, per i suoi ormoni vagotropi ne inibisca la produzione. Si osserva difatti che il sintoma non si ottiene sperimentalmente con l'alimentazione tiroidea, la quale stimola l'apparato parasimpatico e quello simpatico; si provoca invece facilmente quando gli estratti tiroidei si somministrano insieme all'adrenalina, che aumenta notevolmente la loro azione simpaticotonica. Le proprietà vagotoniche del secreto tiroideo chiariscono altresì la ragione per cui l'esoftalmo nel morbo di F-B sia assai meno frequente di altri sintomi ipertiroidei, ad esempio la tachicardia il tremore, l'aumento del metabolismo basale, ecc., e non si accompagni generalmente alla midriasi, che si osserva invece nell'esoftalmo provocato sperimentalmente dall'adrenalina o dall'efedrina. Non credo pertanto che i dati su esposti costituiscano una obbiezione alla genesi tiroidea dell'esoftalmo basedowiano. Anche ammettendosi, difatti, che esso non rappresenti la conseguenza diretta dell'ipertiroidismo e che si produca per l'intermediario d'un elemento simpatico, non può negarsi una stretta connessione tra l'esoftalmo e il fattore tiroideo. Se è vero che esistono numerosi casi di ipertiroidismo senza esoftalmo, non è men vero che questo fenomeno, nel morbo di F-B, si associa di regola all'ipertrofia della tiroide e ai più tipici sintomi dell'ipertiroidismo (l'aumento del metabolismo basale, la tachicardia, l'ipertermia, l'agitazione psico-emotiva, ecc.); manca invece nelle forme parabasedowiane, ove mancano i sintomi in parola. Si citano dei casi di adenoma unilaterale della tiroide che si tradussero con l'esoftalmo unilaterale, dallo stesso lato dell'adenoma; l'emitiroidectomia, praticata in alcuni casi di esoftalmo basedowiano bilaterale, provocò la sparizione del sintoma del lato operato (Jeanneney). Non può quindi porsi in dubbio l'esistenza d'uno stretto rapporto tra l'esoftalmo basedowiano e l'ipertiroidismo; rapporto che si accorda perfettamente col fatto che l'esoftalmo segue anche alla somministrazione degli ormoni preipofisari tireotropi, i quali stimolano la tiroide e provocano la sindrome d'ipertiroidismo. Non credo ugualmente che la genesi tiroidea dell'esoftalmo basedowiano trovi una seria obbiezione

nel fatto che esso persiste dopo la tiroidectomia, se si consideri che il sintoma si accompagna di regola all'iperplasia del tessuto adiposo retro-oculare (Mac Kinna), talora all'iperplasia del connettivo, si accompagna cioè a dei fenomeni che non sono suscettibili di sparire rapidamente con la soppressione delle cause che li hanno determinati.

Analoghe considerazioni possono farsi riguardo a numerosi sintomi basedowiani, che devono attribuirsi a un disordine funzionale delle ghiandole endocrine (surrenali, ipofisi, ovaio, paratiroidi, ecc.), provocato dall'ipertiroidismo o dalla secrezione tossica della tiroide. Così nel morbo di F-B si osservano la dismenorrea e l'amenorrea dovute all'insufficienza della funzione ovarica, numerosi sintomi d'iperadrenalinemia e d'insufficienza cortico-surrenale, i sintomi d'insufficienza ipofisaria e d'ipoparatiroidismo, che prenderemo più tardi in considerazione.

Come vedesi, il morbo di F-B si esprime con numerosi sintomi, i quali, pur non potendosi ritenere la conseguenza diretta dell'ipertiroidismo, consistono in disordini dell'apparato vegetativo ed endocrino, determinati dall'ipersecrezione in parola; ciò che conferma pienamente la tesi che la lesione tiroidea rappresenti il principale fattore patogenetico, la causa fondamentale dell'affezione.

Uno dei quesiti più delicati e importanti che si pongono nello studio del morbo di F-B è di stabilire la natura del disordine tiroideo che dà origine all'affezione. Consiste tale disordine in un semplice ipertiroidismo o in una secrezione patologica o tossica della tiroide? Io credo che le due tesi non siano affatto in contrasto tra loro, se si rifletta che l'ipertiroidismo sperimentale o patologico rappresenta, al pari di quello basedowiano, un'intossicazione che colpisce l'intero organismo; esso provoca spesso dei disordini cardiaci (l'aritmia), respiratori (la diminuzione del quoziente respiratorio), renali (albuminuria), cerebrali (disordini psichici), un progressivo dimagramento, uno stato di cachessia letale. Quest'intossicazione colpisce in particolar modo le ghiandole endocrine: l'ipofisi, le surrenali, le paratiroidi, il timo, le isole pancreatiche, la stessa tiroide; in numerosi basedowiani si sono osservate delle alterazioni strutturali e talora anche l'atrofia della tiroide (Aron, Courrier). È quindi comprensibile che l'ipertiroidismo, quando è molto intenso o persiste per un lungo tempo, come precisamente si osserva nel morbo di F-B, costituisca una grave intossicazione che lede l'apparato endocrino-vegetativo e la stessa secrezione tiroidea. Condivido quindi l'opinione di Bauer, che non possa farsi una netta distinzione tra l'ipertiroidismo e l'ipersecrezione tossica della tiroide determinante la malattia di F-B, poichè questa ipersecrezione tossica, in ultima analisi, non è che una varietà o l'esponente dell'ipertiroidismo. Comprenderemo altresì che, quando le lesioni tiroidee si aggravano, insorgano nei pazienti i sintomi dell'ipotiroidismo o del mixoedema (Sainton, Hesse, Pieri, ecc.), e si osservi il loro miglioramento con gli estratti tiroidei. Paal, in alcuni casi, vide che la diminuzione della tireo-tossicosi coincideva con l'aumento di volume della tiroide.

Pur ritenendo che la tiroide rappresenti la principale sede del dramma basedowiano, sono ben lungi dall'ammettere che l'affezione abbia sempre punto di partenza da un'alterazione della tiroide. La genesi tiroidea deve senza dubbio invocarsi nei casi di gozzo basedowificato, o adenoma tossico della tiroide; questi casi pertanto rappresentano una minoranza rispetto all'enorme

numero di basedowiani, nei quali l'affezione insorge dopo un trauma psichico, una violenta emozione, un disordine ovarico, surrenale, ipofisario, una malattia nervosa, ecc. Numerosi Autori ritengono che la principale causa dell'affezione consista in un profondo disordine dell'apparato simpatico, il quale, grazie ai rapporti di quest'apparato con la tiroide, si rifletta su quest'ultima ghiandola. Non raramente l'affezione segue ad alterazioni primitive dei centri nervosi; è stata rilevata la frequente associazione del morbo basedowiano con affezioni striate, diencefaliche e spinali, col morbo di Parkinson, con la siringomielia, con la tabe, con la sclerosi in placche, con l'emiatrofia spinale (Sterling). Noteremo più tardi la particolare frequenza con cui il morbo di F-B si sviluppa nel corso delle affezioni ipofisarie, ovariche, surrenali.

Si rilevi pertanto che le affezioni nervose, vegetative, endocrine che abbiamo citato sarebbero insufficienti a determinare l'insorgenza dei sintomi basedowiani, se esse non si riflettessero in modo diretto o indiretto sulla tiroide; ciò che depone in favore della tesi che questa ghiandola rappresenti il principale fattore patogenetico dell'affezione, l'elemento indispensabile allo sviluppo della sua complessa fenomenologia.

Le paratiroidi. — Le alterazioni delle paratiroidi si associano spesso a quelle della tiroide; esse si traducono con importanti modificazioni del metabolismo calcico e dello sviluppo osseo. Cahane vide che l'ipotiroidismo si traduce di regola con l'ipocalcemia, con l'aumento del calcio dei tessuti e con un ritardo di ossificazione delle ossa; l'ipertiroidismo con l'ipercalcemia, con la diminuzione del calcio nei tessuti, con un maggiore sviluppo delle ossa, spesso combinato con la loro maggiore fragilità, che viene attribuita alla diminuita fissazione del calcio nel tessuto osseo; Cahane riferisce l'ipereccitabilità nervosa dei pazienti al difetto di calcio nei centri nervosi. Ora, nel morbo di F-B si riscontrano dei casi con ipertrofia delle paratiroidi e altri casi coi segni della loro insufficenza funzionale. L'affezione si associa spesso alla sclerodermia (Syllaba, Parhon, Morawiecka, Caraman), la quale si lega frequentemente all'iperfunzione delle paratiroidi e migliora con la paratiroidectomia. Sono stati citati casi di morbo di F-B con artropatie deformanti (Curschmann), per le quali s'invoca l'iperparatiroidismo, o con disostosi cranio-facciali (malattia di Crouzon). L'affezione basedowiana si associa spesso all'osteomalacia, che, pur non potendosi ritenere l'esponente dell'iperparatiroidismo, si accompagna di regola all'ipertrofia delle paratiroidi (Erdheim, Donati, Michel, Schmorl); Hönnicke osservò ugualmente che l'ipertiroidismo è frequente negli osteomalacici. Welte, Huguenin e Borray videro dopo la tiroidectomia l'ipertrofia delle paratiroidi esterne, attribuita alla loro iperfunzione compensatrice per la resezione delle paratiroidi interne. Gaudrier e Minel ottennero infine, in un paziente, la guarigione della sindrome basedowiana (ipertrofia della tiroide, esoftalmo, tachicardia, tremore, ecc.) dopo l'asportazione delle paratiroidi inferiori, una delle quali era ipertrofica, dura, arteriosclerotica.

Questi dati parlano in favore della tesi che l'ipertiroidismo, in numerosi casi, si associ all'iperparatiroidismo, in accordo con le vedute di numerosi Autori, secondo i quali esisterebbe una sinergia funzionale tra la tiroide e le paratiroidi. In diversi casi di morbo di F-B pertanto si osservano i segni dell'insufficienza paratiroidea: l'ipocalcemia, una tendenza alla spasmofilia, alla

tetania (Pende). Il fatto che in questa affezione si osservano tanto i sintomi dell'iperparatiroidismo quanto quelli dell'ipoparatirodismo perde forse ogni oscurità, se si consideri che l'ipertiroidismo in lieve misura stimola le ghiandole endocrine, in forte misura ne modifica la struttura; è quindi verosimile che esso in un primo tempo stimoli l'attività funzionale delle paratiroidi, in un periodo ulteriore ne deprima la funzione e si traduca coi sintomi dell'ipoparatiroidismo. La genesi paratiroidea dell'affezione sembra rarissima.

Le capsule surrenali. — La tiroide, è noto, contrae degli stretti rapporti funzionali con le surrenali. Si ammette una sinergia funzionale tra le due ghiandole, in specie tra la tiroide e la surreno-midollare (Pende, Cannon); sinergia in gran parte dovuta alle proprietà simpaticotoniche dei loro ormoni. Il secreto tiroideo sensibilizza l'azione dell'adrenalina, come questa sensibilizza l'azione del secreto tiroideo; la tiroidectomia determina una minore reazione all'adrenalina (Eppinger, Falta, Rudinger), che si accentua invece nell'ipertiroidismo (Asher, Flack). Sembrano meno precisate le relazioni tra la tiroide e la corteccia surrenale; è noto pertanto che la tiroidectomia provoca una ipoplasia dell'intera ghiandola surrenale e che gli estratti cortico-surrenali determinano l'ipertrofia della tiroide.

I rapporti surreno-tiroidei chiariscono numerosi fatti che si osservano nel morbo di F-B. Nei basedowiani si rileva: l'aumento di adrenalina nel sangue (Kraus, Friedenthal, Fränkel Bröking, Trendelenburg), talora l'iperplasia dei surreni (Simmonds); in questi pazienti si notano di regola i segni più evidenti dell'iperadrenalinemia: una viva reazione all'adrenalina, la midriasi provocata da questo medicamento (segno di Ehrmann), la glicosuria, la linfocitosi mononucleare, una lieve ipertensione arteriosa (Gallavardin, Lian, Loaez). Allo stesso fattore vengono riferiti l'ipertermia, l'aumento dei globuli rossi e dell'emoglobina, l'inibizione della funzione ovarica, la poliuria, i sudori (1). Anche l'esoftalmo viene attribuito da alcuni Autori all'iperadrenalinemia; il sintoma fu osservato sperimentalmente con le iniezioni di adrenalina, si accentua con queste iniezioni e con gli stimoli adrenalinogeni, ad esempio con le emozioni, gli sforzi muscolari, il freddo, ecc.; migliora invece con l'yohimbina, ritenuta uno dei migliori antidoti dell'adrenalina. A questa tesi si rivolge invero l'obbiezione che l'esoftalmo determinato dall'adrenalina o dagli stimoli simpaticotonici, si accompagna di regola alla midriasi, mentre questa manca nell'esoftalmo basedowiano; abbiamo pertanto visto nelle pagine precedenti come l'assenza della midriasi nell'esoftalmo basedowiano debba in gran parte attribuirsi all'ipertonia vagale provocata dall'ipertirodismo.

Questi dati rischiarano il meccanismo di numerosi sintomi basedowiani. Se difatti molti di essi, incluso l'esoftalmo, hanno una natura simpatica, comprenderemo che essi s'intensifichino per l'iperadrenalinemia e per gli stimoli adrenalinogeni (emozioni, ecc.) che eccitano l'apparato simpatico, si atte-

(1) Alcuni Autori attribuiscono all'iperadrenalinemia i sudori basedowiani; l'adrenalina in lievi dosi ha un'azione vasodilatatrice e provoca l'ipersecrezione sudorale come quella renale. È noto pertanto che le ghiandole sudoripare, pure essendo innervate dal simpatico, non reagiscono affatto all'adrenalina (è questo uno dei punti più misteriosi della fisiologia dell'apparato simpatico). Appare quindi plausibile l'ipotesi che il sintoma, più che all'iperadrenalinemia debba attribuirsi all'ipersecrezione della tiroide, alle sue proprietà vagotoniche; ciò che si accorderebbe con le esperienze di Ken Kuré, il quale vide nelle ghiandole sudoripare numerose fibre mieliniche parasimpatiche.

nuino invece con la radioterapia o con la resezione delle surrenali. Appare quindi pienamente giustificata l'importanza che viene accordata ai surreni nella patogenesi del morbo basedowiano, pur senza giungere alla conclusione di Ehrmann, che l'iperadrenalinemia rappresenti il principale fattore dell'affezione.

Una delle particolarità più interessanti del morbo di F-B consiste in ciò che in quest'affezione, pur osservandosi spesso i segni più evidenti dell'iperadrenalinemia, si notano anche numerosi sintomi d'insufficienza surrenale: l'astenia, le pigmentazioni a tipo addisoniano, l'ipocolesterinemia. Non è rara l'associazione del morbo di Flajani-Basedow con la malattia di Addison (Etienne e Richard) o con la miastenia bulbare, legata anch'essa in diversi casi all'insufficienza surrenale. Si citano numerosi casi, in cui i sintomi basedowiani, particolarmente l'astenia, migliorarono con gli estratti cortico-surrenali, ai quali si attribuisce una influenza inibitrice sull'ipertiroidismo. L'esistenza nel morbo di F-B di numerosi sintomi d'insufficienza surrenale si rischiara per la considerazione che l'ipertiroidismo costituisce una intossicazione che colpisce l'intero sistema endocrino, incluse le surrenali; all'autopsia dei basedowiani furono rilevate delle lesioni dei surreni (Pettavel, Matti), associate a quelle della tiroide, dell'ipofisi, delle paratiroidi, ecc.

La frequente associazione dei sintomi d'iperadrenalinemia con quelli d'insufficienza surrenale perde, a mio avviso, ogni oscurità, per il fatto che questi ultimi sintomi, cioè l'astenia, l'ipocolesterinemia, le pigmentazioni addisoniane, denotano l'insufficienza funzionale della corteccia surrenale, mentre l'iperadrenalinemia rivela l'iperfunzione della porzione surreno-midollare. È noto che questa porzione e la corteccia surrenale, malgrado che siano legate tra loro dai più stretti legami funzionali (si ritiene che la corteccia stimoli l'elaborazione della secrezione adrenalinica), hanno una funzione autonoma; la corteccia è soprattutto innervata dall'apparato parasimpatico e secerne la colina ad azione vagotonica, la surreno-midollare è innervata dal simpatico e secerne l'adrenalina ad azione simpaticotonica. Alcuni dati clinici e sperimentali parlano per un antagonismo funzionale tra le due porzioni ghiandolari; Houssay ha osservato che l'iperfunzione cortico-surrenale si traduce con l'ipoadrenalinemia, l'atrofia cortico-surrenale con l'iperadrenalinemia. Appare quindi plausibile l'ipotesi che l'intossicazione tiroidea colpisca particolarmente la corteccia surrenale e risparmi la porzione midollare, stimolata dal secreto tiroideo; chiariremo in tal guisa la ragione per cui nei basedowiani i sintomi dell'iperadrenalinemia si associno a quelli d'insufficienza cortico-surrenale; i primi si accentuano con l'adrenalina, i secondi migliorano con gli estratti cortico-surrenali.

Esistono infine alcuni casi di morbo di F-B, dove i sintomi basedowiani furono preceduti da quelli addisoniani e cessarono con gli estratti surrenali; questi casi parlano per l'origine surrenalica dell'affezione. Nella generalità pertanto dei pazienti i disordini surrenali sembrano secondari all'ipertiroidismo, il quale si riflette sia sulla porzione surreno-midollare, sia su quella surreno-corticale. Gli estratti cortico-surrenali sono di regola insufficienti a determinare la sparizione della sindrome basedowiana; anche la surrenalectomia unilaterale, praticata in diversi casi, non ebbe alcun benefico resultato. Il fattore surrenale, deve quindi considerarsi, nella maggioranza dei casi, non come la causa fondamentale del morbo basedowiano, ma come uno dei com-

plici più importanti dell'affezione. L'influenza di questo fattore appare particolarmente evidente nei casi in cui i sintomi basedowiani insorgono dopo le forti emozioni, le quali si esprimono generalmente con una ipersecrezione di adrenalina d'origine diencefalica, associata a quella tiroidea.

Il timo. — L'importanza di questo elemento nell'affezione basedowiana viene sufficientemente chiarita dai rapporti che intercorrono tra il timo e la tiroide, e fors'anche da quelli che legano il timo alle ghiandole genitali, ai surreni e all'ipofisi. È noto che l'involuzione del timo s'inizia nel periodo in cui aumenta l'attività funzionale della tiroide, delle paratiroidi, dell'ipofisi, dei surreni, ecc. L'ipertrofia della tiroide segue spesso alla timectomia, assumendo, come nei basedowiani, i caratteri della tiroide a tipo infantile o giovanile. L'ipertrofia del timo, a sua volta, insorge dopo la tiroidectomia (Gley, Hofmeister); quest'operazione in altri casi determina l'atrofia del timo (Lucien, Parisot, Jeandelize). Gli estratti tiroidei provocano generalmente l'ipertrofia del timo (Pende, Utterstrom).

L'ipertrofia o la reviviscenza del timo si osservano ugualmente nel morbo di F-B, condizionato dall'ipertiroidismo. I pazienti peggiorano abitualmente con gli estratti timici (Thörbecke), in specie se questi estratti sono somministrati in dosi elevate; migliorano spesso con la timectomia o con l'irradiazione del timo ipertrofico; si citano dei basedowiani, nei quali l'affezione, ribelle alla tiroidectomia, migliorò con la resezione del timo. Si è notato altresì che gli estratti timici tolti dai basedowiani, iniettati nei soggetti sani, provocano talora una sindrome basedowiana: la tachicardia, il tremore, l'esoftalmo; anche gli estratti timici normali provocano spesso una ipereccitabilità psichica, il tremore, una lieve protrusione dei bulbi oculari; fatti che confermano pienamente l'idea che questi estratti stimolino la funzione tiroidea. L'ipertrofia del timo aggrava generalmente l'affezione basedowiana ed è talora causa di morte improvvisa (si noti che quest'accidente si osserva spesso nei bambini timo-linfatici, indipendentemente dal morbo di F-B). Poichè gli estratti timici hanno delle proprietà vagotoniche, Falta, Eppinger, Rudinger opinano che i fenomeni vagotonici che si riscontrano nel morbo di F-B siano in gran parte attribuibili all'ipersecrezione timica; non si dimentichi pertanto che anche il secreto tiroideo eccita il vago e si traduce con numerosi fenomeni vagotonici. Si ricordi infine che l'ipertrofia del timo segue anche alla castrazione ovarica e alla capsulectomia; dobbiamo quindi pensare che l'ipertrofia del timo che così frequentemente si osserva nei basedowiani, pure dovendosi riferire soprattutto all'ipersecrezione tiroidea, possa essere favorita dall'insufficienza ovarica ed a quella surrenale, che spesso si constatano in questi pazienti. Malgrado che in alcuni casi l'ipertrofia del timo preceda lo sviluppo dei sintomi basedowiani, può affermarsi che essa di regola rappresenta una conseguenza dell'ipertiroidismo e dello squilibrio endocrino che segue a quest'intossicazione, e non la causa primitiva dell'affezione.

Le ghiandole sessuali. — L'importanza di queste ghiandole del meccanismo del morbo di F-B trova la sua migliore affermazione nel fatto che l'affezione predomina notevolmente nel sesso femminile, nel 9/10 dei casi; in essa si osservano quasi costantemente i disordini mestruali, l'amenorrea (Maranon, Laemmer, ecc.). Le pazienti affette dal morbo di F-B sono spesso sterili (Blondel). L'affezione sorge spesso nella gravidanza, talora si arresta in

questo stato e nell'allattamento; sono stati citati numerosi casi in cui essa seguì alla brusca sospensione dei mestrui o alla castrazione. I sintomi basedowiani nelle femmine spesso migliorano notevolmente con gli estratti ovarici, con la follicolina, nei maschi con gli estratti testicolari o con quelli preipofisari gonadotropi (Prolan A).

Questi dati trovano la loro dilucidazione negli stretti rapporti che esistono tra la tiroide e le ghiandole sessuali. Si ammette un antagonismo tra la funzione ovarica e quella tiroidea; gli ormoni ovarici, la follicolina inibiscono la secrezione tiroidea e diminuiscono altresì le proprietà tireogene degli ormoni preipofisarî, dei quali poi parleremo. Non dobbiamo quindi sorprenderci che la sospensione della funzione ovarica o di quella testicolare possa tradursi, in numerosi casi, con l'iperfunzione della tiroide e con l'ipertiroidismo; essa provoca spesso l'ipertrofia della preipofisi e l'aumento dei suoi ormoni tireotropi che stimolano anch'essi la funzione tiroidea. La gravidanza, è noto, determina spesso l'iperfunzione della tiroide, a cui segue l'insorgenza o l'aggravamento dei sintomi basedowiani.

Si osservi infine che il secreto tossico tiroideo colpisce le ghiandole genitali. I disordini quindi mestruali, l'amenorrea che così spesso si constatano nelle basedowiane devono ritenersi, in numerosi casi, una conseguenza dell'ipertiroidismo; essi cessano spesso con la radioterapia della tiroide o con la tiroidectomia che attenuano o sopprimono l'intossicazione tiroidea.

Il pancreas insulare. — Importanti dati parlano per la partecipazione delle isole pancreatiche al processo basedowiano. In quest'affezione si osservano frequentemente la diminuita tolleranza agli idrati di carbonio e la glicosuria; fenomeni che sono attribuiti da Von Noorden e dalla sua Scuola all'insufficienza della funzione pancreatica (Pende li attribuisce invece all'iperadrenalinemia). Sono numerosi i casi descritti, nei quali la glicosuria e talvolta anche l'intera sindrome basedowiana migliorarono o cessarono con le iniezioni di insulina. Si ammette altresì un antagonismo funzionale tra le tiroide e le isole pancreatiche; la tiroidectomia esalta la funzione delle isole e provoca la loro ipertrofia; l'estirpazione del pancreas determina talora l'ipertrofia della tiroide. Burn e Marks, Magenta e Biasotti, Roianski videro che l'azione ipoglicemizzante dell'insulina diminuisce se questo rimedio viene somministrato insieme agli estratti tiroidei.

L'iperglicemia e la diminuita tolleranza per gli idrati di carbonio nel morbo di F-B parlano per l'insufficienza funzionale delle isole pancreatiche in quest'affezione, sia che la loro funzione venga inibita dall'ipertiroidismo o dall'iperadrenalinemia, sia che esse, analogamente ad altre ghiandole endocrine, siano lese dall'intossicazione tiroidea. I miglioramenti della sindrome basedowiana, ottenuti con le iniezioni d'insulina, devono in gran parte riferirsi alle proprietà ormonali di questi estratti, aventi un'azione inibitrice sulla funzione tiroidea. Si consideri altresì che l'insulina ha delle proprietà nettamente vagotoniche, antagoniste a quelle simpaticotoniche del secreto tiroideo; si osservi difatti che essa diminuisce soprattutto l'intensità dei sintomi simpaticotonici dell'affezione, cioè la tachicardia, l'esoftalmo, l'insonnia, ecc.; la cura insulinica è di regola inefficace, spesso dannosa, nelle forme basedowiane a tipo vagotonico.

L'ipofisi. — L'importanza di questa ghiandola nel morbo di F-B si basa essenzialmente sugli stretti rapporti funzionali che esistono tra l'ipofisi e la

tiroide. È noto che la tiroidectomia provoca spesso l'ipertrofia dell'ipofisi (Compte, Rogovitch, Stieda, Hoffmeister, Lucien e Parisot). L'estirpazione dell'ipofisi determina di regola l'atrofia della tiroide (Houssay e Biasotti. Dott, Rusconi, Richter e Wislocki). Si citano pertanto alcuni casi in cui l'ipofisectomia sperimentale o operatoria provocò l'ipertrofia della tiroide (Cushing, Exner). Gli estratti ipofisari a lungo somministrati determinano dapprima l'iperfunzione della tiroide, poi delle alterazioni strutturali della medesima ghiandola, deponenti per la sua insufficienza funzionale (Guerrini. Gemelli, Hallion e Alquier, Sandri).

In base ai rapporti tra la tiroide e l'ipofisi, e soprattutto per il fatto che nel morbo di F-B si osservano numerosi sintomi d'insufficienza ipofisaria e talora delle alterazioni degenerative o l'atrofia dell'ipofisi (Benda, Kraus), in una mia comunicazione nel XIV Congresso Italiano di Medicina Interna (1905). sostenni per il primo l'importanza dell'ipofisi nella patogenesi del morbo basedowiano, e prospettai l'ipotesi che l'affezione si leghi ad un difetto funzionale dell'ipofisi; in sostegno di questa tesi rilevai la frequente associazione della sindrome basedowiana con l'acromegalia e con le affezioni nasali (vegetazioni adenoidi, sinusiti sfenoidali) che si riflettono sulla funzione ipofisaria (Aslam, Poppi, Fränkel, Watson, ecc.). La mia tesi, pur essendo oggetto di numerose obbiezioni, trovò un valido sostegno nel criterio terapeutico, poichè, in base alle mie vedute, venne praticata con ottimi risultati la cura ipofisaria nei basedowiani. Renon e Delille, Azam, Parisot, Parhon, Urechia. Salmon e recentemente anche Pal, Hoffstaetter e Khourry citarono numerosi casi, dove i principali sintomi basedowiani: l'insonnia, il tremore, l'astenia. la tachicardia, talora anche l'esoftalmo, migliorarono notevolmente con gli estratti della preipofisi. Claude, Baudouin e Porak ottennero dei notevoli miglioramenti con le iniezioni di pituitrina, che gli AA. ritennero il rimedio specifico dell'affezione basedowiana; miglioramenti che trovarono la loro interpretazione nelle esperienze di Hallion e Carrion, di Parisot, i quali videro che gli estratti della postipofisi esercitano una intensa azione vasocostrittrice sulla tiroide. Si ricordi altresì che Claude, Baudouin e Porak osservarono nei basedowiani una reazione invertita alla pituitrina, consistente nella bradicardia e nel lieve aumento della pressione arteriosa, in luogo della tachicardia e della depressione arteriosa, provocate abitualmente dallo stesso rimedio: questa reazione deve attribuirsi, con ogni probabilità, all'ipertonia vagale che si nota spesso nei basedowiani, per cui la pituitrina eccita maggiormente il vago che il simpatico; anche gli estratti tiroidei determinano spesso nei medesimi pazienti il rallentamento del polso e altri fenomeni vagotonici.

Si ammette un antagonismo tra la funzione della tiroide e quella della postipofisi (Marinesco, Hartemberg, Dietel e Ditsch, Porak); parlano in favore di tale antagonismo le proprietà vasocostrittive della pituitrina sulla tiroide, la sua influenza terapeutica nei casi di ipertiroidismo. Si citano dei casi in cui i fenomeni basedowiani furono preceduti dai sintomi d'insufficienza della postipofisi. Wilhelmj descrisse un caso di morbo di F-B, dove i sintomi dell'ipertiroidismo seguirono a quelli d'insufficienza del lobo posteriore ipofisario e cessarono con gli estratti di questo lobo; l'A. ammise, in questo caso, un ipertiroidismo secondario all'ipofunzione della postipofisi.

L. Ferrannini ha ugualmente descritto un caso della medesima affezione, dove i sintomi ipertiroidei comparvero dopo il diabete insipido, secondario alla deficiente funzione dell'ipofisi; un caso analogo fu descritto da Parhon. Ladoux notò in un paziente la coincidenza di un diabete insipido d'origine ipofisaria con la basedowificazione d'un gozzo. Kuster ritiene che la cessazione spontanea della sindrome basedowiana, durante la gravidanza, sia dovuta all'iperfunzione della postipofisi, frequente in questo stato. Marinesco invoca nella patogenesi del morbo di F. B. una tiroide liberata per l'insufficienza funzionale della postipofisi.

I rapporti tra la tiroide e l'ipofisi furono recentemente oggetto di importanti esperienze per parte di Aron. Questi potè dimostrare nella preipofisi la presenza di ormoni eccitanti la funzione tiroidea (ormoni tireotropi o tirostimoline). Loeb e Basset osservarono nella cavia l'ipertrofia della tiroide dopo la prolungata somministrazione degli estratti preipofisari. Pardi ottenne coi medesimi estratti una ipersecrezione della colloide tiroidea. Loeb e Friedman, Friedgood, Anderson e Collip videro la comparsa dell'esoftalmo dopo la somministrazione degli estratti in parola, anche se gli animali venivano precedentemente tiroidectomizzati. Coulaert, Aron e Stahl hanno osservato che le tirostimoline ipofisarie aumentano nei casi d'ipotiroidismo, di mixoedema e dopo la castrazione ovarica; diminuiscono invece nei casi d'ipertiroidismo sperimentale o patologico. Giadosz notò che gli ormoni medesimi determinano in un primo tempo l'iperfunzione della tiroide, poi la sua ipofunzione; essi sono inibiti dalla follicolina (Aron).

Questi dati hanno certamente una notevole importanza rispetto alla patogenesi del morbo di F. B., poichè ci dimostrano che in diversi casi l'ipertiroidismo può essere determinato dall'iperfunzione della preipofisi; essi legittimano altresì l'ipotesi che l'ipertiroidismo e la sindrome basedowiana che si constatano nel decorso dell'acromegalia e di altre affezioni ipofisarie siano secondari all'iperpituitarismo; tale ipotesi sembra pienamente confermata dal fatto che gli acromegalici presentano un aumento di tirostimoline nel sangue e nelle orine.

Questi dati, in sulle prime, parvero rischiarare completamente la patogenesi del morbo di F. B. Drouet e Etienne citarono 5 casi di quest'affezione. che migliorarono con la radioterapia dell'ipofisi, e non esitarono ad attribuire la sindrome basedowiana all'iperfunzione della preipofisi. A questa tesi si oppongono pertanto delle serie obbiezioni. Aron vide che l'aumento delle tirostimoline nel sangue e nelle orine si osserva quasi eccezionalmente nei basedowiani; nella grande maggioranza dei casi si nota invece una diminuzione degli ormoni tireotropi; i medesimi fatti furono osservati da Merklen, da Smith e da Moore. Anche l'ipertiroidismo sperimentale, provocato con l'alimentazione tiroidea, determina una diminuzione delle tirostimoline. Aron e Merklen giunsero quindi alla conclusione che l'ipertiroidismo, quando si protrae a lungo, determina l'ipofunzione della ipofisi, e che la genesi ipofisaria del morbo di F. B. può ammettersi solo in uno scarso numero di casi.

Si noti che le osservazioni cliniche di Aron e Merklen nei basedowiani concordano pienamente con quelle da me citate circa trent'anni or sono. riguardo alla medesima affezione, in base alle quali io conclusi che nel morbo di F. B. esistono i più tipici sintomi d'influenza ipofisaria: l'amenorrea,

l'insonnia (1), l'astenia; sintomi che si attenuano o spariscono con gli estratti ipofisari. Leone, con la prova della dermoreazione praticata nei casi della medesima affezione, ammise in questi l'esistenza di una insufficienza ipofisaria. Ricordo un interessante caso descritto da Cionini e Scovazzi, dove i fenomeni basedowiani, particolarmente il dimagramento, si aggravarono nel periodo in cui comparvero nel paziente i sintomi d'una insufficienza ipofisaria, cioè la brusca insorgenza d'un'adiposi delle pareti addominali, che all'autopsia risultò strettamente legata ad una ciste dell'ipofisi che comprimeva il lobo anteriore e distruggeva quello posteriore; in questo caso quindi i fenomeni basedowiani si accentuarono nel periodo in cui insorsero i sintomi d'insufficienza ipofisaria, ciò che non si accorda certamente con l'idea che l'affezione basedowiana si connetta in ogni caso con l'iperfunzione dell'ipofisi. Parhon descrisse un caso, dove l'ipertiroidismo si associava ad uno stato di cachessia a tipo ipofisario e al diabete insipido, dovuti all'insufficienza funzionale dell'ipofisi. Cignolini con l'applicazione delle onde corte diatermiche nella regione ipofisaria, ottenne nei basedowiani un notevole miglioramento dell'insonnia e dell'amenorrea, attribuite dall'A. all'ipopituitarismo.

Questi dati c'inducono ad ammettere che nella pluralità dei casi di morbo di F. B. è in giuoco l'ipofunzione della preipofisi e non la sua iperfunzione. L'insufficienza della funzione ipofisaria deve riferirsi con ogni probabilità all'intossicazione tiroidea che colpisce l'ipofisi come le altre ghiandole endocrine. Risulta, difatti, dalle esperienze sopracitate che l'ipertiroidismo determina in un primo tempo l'iperfunzione dell'ipofisi, in un periodo ulteriore la sua insufficienza funzionale e delle alterazioni degenerative, distrofiche nel suo tessuto ghiandolare. Credo, per queste considerazioni, che le lesioni ipofisarie, nel morbo di F. B., siano di regola secondarie all'ipertiroidismo, all'ipersecrezione tossica della tiroide, e siano raramente primitive, contrariamente alle mie vedute del 1905. La genesi ipofisaria può solo invocarsi nei casi in cui l'affezione insorge durante l'acromegalia, nella menopausa o dopo la castrazione, determinanti l'ipertrofia dell'ipofisi, e così pure nei casi sopra citati dove i sintomi basedowiani seguirono a quelli

(1) L'insonnia è uno dei sintomi più frequenti delle alterazioni ipofisarie; essa venne osservata in particolar modo nei tumori, nelle lesioni degenerative e distruttive dell'ipofisi, ad esempio nei casi descritti da Antonini, Cagnetto, Hippel, Warthin, Rayer (4° caso), Battiscombe (ascesso dell'ipofisi). Nel caso di tumore ipofisario descritto da Blair l'insonnia, ribelle ai comuni ipnotici, migliorò solo con forti dosi di sostanza ipofisaria. Costobadie ha descritto un caso d'insonnia ribelle ad ogni rimedio, dove l'autopsia dimostrò soltanto una emorragia della neuroipofisi. Mingazzini notò che l'insonnia degli acromegalici migliora di regola con gli estratti postipofisari. I medesimi estratti favoriscono il sonno nei casi di simpaticotomia (Tinel, Sabrazès). Il meccanismo dell'insonnia ipofisaria si rischiara, a mio avviso, se si rifletta che il lobo posteriore ipofisario, grazie al suo secreto vasocostrittore, esercita un'azione moderatrice sul centro regolatore del sonno, situato nella regione infundibolare; le lesioni di questo lobo si traducono spesso con l'insonnia e con la poliuria, che cedono con gli estratti postipofisari (Jona, Lereboullet, Parker, Germani, Bauer, Sabrazès, Johnson, ecc.). Si noti altresì che il lobo ghiandolare ipofisario è ricco di bromo; lo constatò il Paderi fin dal 1898. Zondek e Bier hanno recentemente constatato che la preipofisi contiene un ormone bromato, dotato di una azione sedativa sui centri nervosi, particolarmente sui nuclei diencefalici. È quindi comprensibile che le lesioni ipofisarie, sia per il difetto funzionale della preipofisi e dei suoi ormoni bromati, sia per l'insufficienza funzionale della postipofisi e dei suoi ormoni vasocostrittori, determinino l'ipereccitabilità dei nuclei simpatici diencefalici attivanti la veglia e di conseguenza l'insonnia.

d'insufficienza del lobo posteriore ipofisario, deponenti per un'alterazione di questo lobo; ma questi casi rappresentano una minoranza rispetto a quelli numorosissimi dove i sintomi ipofisari seguono all'ipertiroidismo ed appaiono una conseguenza di quest'intossicazione.

Il ruolo del sistema simpatico e dei nuclei simpatici diencefalici nel morbo di F. B. — L'importanza dell'apparato simpatico nella patogenesi di quest'affezione è da tutti riconosciuta. L'affezione si esprime con numerosi sintomi simpatici: la tachicardia, l'insonnia, l'esolftalmo, l'ipertermia, i disorini vasomotori, ecc.; questa fenomenologia si attenua spesso con le sostanze simpaticolitiche o vagotoniche: l'ergotamina, l'yohimbina, l'insulina (Collin); essa si associa talora ad altre sindromi vegetative: l'asma bronchiale, il trofoedema degli arti, ecc.

Si ammette che il simpatico eserciti un'azione regolatrice sulla secrezione tiroidea; le vive emozioni che eccitano fortemente il simpatico e si traducono con una fenomenologia prevalentemente simpatica, rappresentano una delle più frequenti cause del morbo basedowiano; è nota l'analogia tra la fisionomia dell'individuo fortemente spaventato e la facies basedowiana; si citano dei casi in cui il morbo di F. B. seguì a lesioni dell'apparato simpatico cervicale e si associò alla sindrome di Cl. Bernard-Horner (Roger, Ladam-Pitot, Horand); si ottennero anche dei miglioramenti dell'affezione con la simpaticotomia cervicale (Sicard e Haguenau). L'elemento simpatico, come vedesi, si combina strettamente con l'elemento tiroideo nel processo basedowiano; non vi ha una sindrome d'ipertiroidismo che non si esprima con una fenomenologia simpatica, pure osservandosi numerose sindromi simpatiche che non si traducono con l'ipertiroidismo.

Data l'importanza del sistema simpatico nel morbo di F. B., apparirà ben comprensibile che nella patogenesi di quest'affezione numerosi Autori abbiano rivolto l'attenzione ai nuclei simpatici diencefalici, costituenti i principali centri regolatori della nostra vita vegetativa. Zondek citò 13 casi di gozzo esoftalmico, strettamente legati a lesioni craniche o a traumi psichici che si tradussero con una sindrome diencefalica. Machievitz ha osservato un paziente, in cui i sintomi basedowiani precedettero l'insorgenza di una sindrome infundibolare. Risak, Bauer, Krotoski, Inglessis e Lafora hanno descritto delle sindromi basedowiane, consecutive a lesioni diencefaliche, di natura encefalitica; Risak citò anche dei casi di mixoedema, legati alle medesime lesioni. Si è rilevato che le alterazioni sperimentali dei nuclei ipotalamici provocano una notevole diminuzione del metabolismo basale, uno dei sintomi più caratteristici dell'ipotiroidismo. Questi dati sollevano la questione se nella regione diencefalica esistano dei centri vegetativi regolatori della funzione tiroidea. Depongono in favore di queste vedute la natura simpatica dei nuclei tubero-infundibolari, i loro stretti rapporti con l'apparato simpatico e con le principali ghiandole endocrine, l'ipofisi, le surrenali, la funzione delle quali appare strettamente connessa con quella della tiroide. Schittenhelm ritiene che l'affezione basedowiana si leghi all'ipereccitabilità dei nuclei diencefalici, ricchi di adrenalina; questi nuclei, per le loro proprietà adrenalinogene, sono considerati da Cannon e da Buscaino come i principali centri emotivi del nostro organismo. Appare quindi plausibile l'ipotesi che le forti emozioni, in quanto provocano una viva reazione dei nuclei vegetativi diencefalici, determinante una ipersecrezione di adrenalina e

con ogni probabilità un'ipersecrezione tiroidea, possano favorire lo sviluppo della sindrome basedowiana e costituirne talora l'origine.

Si noti altresì che nel morbo di F. B. si osservano numerosi fenomeni diencefalici: l'insonnia, la poliuria, l'ipertermia, la glicosuria, i profusi sudori, i quali parlano per la partecipazione dei nuclei diencefalici al processo morboso; essi si accentuano per le cause infettive ed emotive che aumentano l'attività dei nuclei in parola, si attenuano di regola coi barbiturici che ne deprimono la funzione. Non credo pertanto che la partecipazione dei nuclei diencefalici al processo basedowiano e l'associazione delle sindromi diencefaliche con quelle basedowiane bastino da sole ad affermare la genesi diencefalica dell'affezione. Si noti che l'ipertiroidismo e l'ipersecrezione tossica della tiroide colpiscono l'intero sistema nervoso, i nuclei mesencefalici, striati, bulbari, spinali, ecc.; non è rara l'associazione del morbo di F. B. col parkinson postencefalitico (Marinesco, Syllaba, Lafora, Goldstein e Cobilovici), con la miastenia bulbare (Brissaud, Laruelle, Oppenheim, Delbeke e Van Bogaert, Sterling, Marine), con le sindromi striate (Krotoski), ecc. Si osservi altresì che i nuclei diencefalici sono ricchi di iodio (Schittenhelm e Eisler); Pighini vide che la quantità d questo elemento, contenuta nella regione diencefalica, è notevolmente superiore a quella che si rileva nelle altre parti dell'encefalo; essa si modifica per effetto dei disordini funzionali della tiroide, aumenta cioè con la somministrazione degli estratti tiroidei (tiroxina) e degli estratti preipofisari tireotropi. Se qundi l'ipertiroidismo è in grado di modificare la funzione dei nuclei diencefalici, comprenderemo che questi centri risentano notevolmente l'influenza dell'ipersecrezione tossica della tiroide e partecipino di conseguenza al processo basedowiano. Sono quindi di avviso che la presenza nei basedowiani dei sintomi diencefalici, come quella dei sintomi bulbari, mesencefalici, striati, ecc., non giustifichino l'idea che la sindrome basedowiana abbia necessariamente una genesi diencefalica, bulbare o mesencefalica. L'origine diencefalica dell'affezione deve soprattutto invocarsi nei casi in cui i sintomi diencefalici precedono quelli basedowiani o quando la sindrome basedowiana segue alle forti emozioni che si esprimono con una viva reazione dei nuclei diencefalici. Può dunque concludersi che i nuclei diencefalici hanno con ogni probabilità un reale valore nel meccanismo del morbo di F. B. e partecipano sicuramente al suo processo morboso, ma che la genesi diencefalica di quest'affezione può solo ammettersi in un numero limitato di casi.

Conclusioni.

La patogenesi del morbo di Flajani-Basedow poggia su numerosi e importanti fattori d'ordine endocrino-vegetativo. Il principale elemento patogenetico dell'affezione è certamente la tiroide. La sindrome morbosa è costituita in gran parte da fenomeni che si ottengono sperimentalmente con l'ingestione degli estratti tiroidei, si accentuano di regola con questi estratti, cessano con la radioterapia e con l'iperfunzione parziale o totale della tiroide. Appartengono ugualmente all'ipertiroidismo numerosi sintomi simpatici: l'esoftalmo, l'ipertermia, i disordini vasomotori, ecc., i quali, pur non potendosi ritenere la conseguenza diretta dell'ipersecrezione tiroidea, sono dovuti all'eccitazione dell'apparato simpatico, provocata dall'ipersecrezione in parola; lo stesso dicasi di numerosi sintomi endocrini (l'amenorrea, l'aste-

nia, le pigmentazioni, la glicosuria, l'insonnia, l'ipocalcemia, ecc.), che sono l'esponente di un disordine funzionale delle ghiandole genitali, delle surrenali, dell'ipofisi, delle paratiroidi, ecc., determinato dall'intossicazione tiroidea. Può quindi affermarsi che quasi tutti i sintomi basedowiani hanno punto di partenza dal disordine funzionale della tiroide, che rappresenta la condizione patogenetica fondamentale dell'affezione. Tale disordine consiste in un'ipersecrezione patologica, tossica della tiroide, la quale non può separarsi patogenicamente dall'ipertiroidismo, che implica anch'esso una intossicazione del nostro organismo e colpisce l'apparato vegetativo-endocrino, la stessa tiroide. Meritano di esser presi in speciale considerazione gli stretti rapporti esistenti tra l'ipertiroidismo e l'apparato simpatico, di cui l'importanza nella patogenesi dell'affezione è da tutti ammessa. Il morbo di F. B. può essere determinato non solo dalle affezioni primitive della tiroide (gozzo basedowificato), ma da tutte le cause nervose, emotive, vegetative, endocrine che si ripercutono sulla funzione tiroidea; cause che sarebbero pertanto insufficienti a provocare la sindrome basedowiana, senza l'intermediario della tiroide.

Le paratiroidi partecipano al processo basedowiano per le loro strette relazioni funzionali con la tiroide. L'ipertiroidismo provoca spesso l'ipersecrezione delle paratiroidi; di qui, la frequente associazione dell'affezione basedowiana con le osteopatie, l'osteomalacia, la sclerodermia, legate all'iperparatiroidismo. I sintomi d'insufficienza paratiroidea (ipocalcemia, la tendenza alla spasmofilia, alla tetania) che si rilevano nel morbo di F. B. (Pende) devono ascriversi con ogni probabilità all'azione tossica del secreto tiroideo, la quale, quando si prolunga o è molto intensa, colpisce le paratiroidi come le altre ghiandole endocrine.

Le surrenali hanno una notevole importanza nella patogenesi dell'affezione. Nei basedowiani si osservano i segni dell'iperadrenalinemia: l'aumento di adrenalina nel sangue, la vivace reazione all'adrenalina, la midriasi, la glicosuria, l'ipertensione arteriosa, la poliglobulia, e numerosi sintomi d'insufficienza surrenale: l'astenia, le pigmentazioni addisoniane, l'ipocolesterinemia. Il morbo di F. B. si associa talora alla sindrome addisoniana, e migliora non raramente con gli estratti cortico-surrenali. Questi dati si rischiarano per i rapporti fisiologici che esistono tra la tiroide e i surreni. Il secreto tiroideo stimola la secrezione adrenalinica, come questa eccita la secrezione tiroidea e ne sensibilizza l'azione; gli effetti simpaticotonici degli estratti tiroidei aumentano notevolmente, se questi estratti sono somministrati insieme all'adrenalina. I sintomi d'iposurrenalismo che spesso si riscontrano nel morbo di F. B. devono attribuirsi al difetto funzionale della corteccia surrenale, particolarmente sensibile alla intossicazione tiroidea.

Sono stati descritti alcuni casi in cui la sindrome basedowiana fu preceduta dai sintomi addisoniani e migliorò con gli estratti cortico-surrenali, i quali, a differenza dell'adrenalina, eserciterebbero un'azione inibitrice sull'azione tiroidea. Questi dati parlano in favore della genesi surrenalica dell'affezione basedowiana, in un certo numero di casi; nella maggioranza pertanto di essi, i disordini surrenali cessano con la radioterapia o con l'ablazione della tiroide e devono considerarsi come una conseguenza dell'ipertiroidismo, il quale si riflette sia sulla porzione cortico-surrenale, sia su quella midollare.

Alcuni fatti depongono per la partecipazione delle isole pancreatiche al

processo basedowiano, così le relazioni fisiologiche tra questi organi e la tiroide, la frequenza della glicosuria nell'affezione, i miglioramenti dei sintomi basedowiani con le iniezioni di insulina, aventi delle proprietà ormonali e vagotoniche, antagoniste a quelle della tiroxina.

I rapporti funzionali tra la tiroide e il timo spiegano l'importanza di quest'organo nel processo morboso. Poichè la secrezione tiroidea stimola la funzione del timo, si comprende la frequenza con cui l'ipertrofia di questa ghiandola viene osservata nei casi di ipertiroidismo e di morbo di F. B.; le proprietà vagotoniche dei suoi ormoni sono invocate da alcuni Autori per rendersi conto dei numerosi fenomeni vagotonici che si notano nei basedowiani. I miglioramenti ottenuti nei pazienti con l'estirpazione o con la radioterapia del timo fanno presupporre che quest'organo, in alcuni casi, rappresenti uno dei più importanti elementi patogenetici dell'affezione.

Un maggior valore deve accordarsi alle ghiandole genitali, particolarmente all'ovaio. La particolare frequenza della sindrome basedowiana nel sesso femminile, la sua associazione quasi costante coi disordini mestruali, con l'amenorrea, la sua frequente insorgenza nella gravidanza, la sua sospensione in tale stato o nell'allattamento, i miglioramenti infine della sindrome basedowiana ottenuti con gli estratti ovarici e testicolari parlano per uno stretto rapporto patogenetico tra le ghiandole genitali e il morbo di F. B. Si ammette altresì un antagonismo tra la funzione ovarica e quella tiroidea; gli ormoni ovarici inibiscono la secrezione della tiroide. Può quindi presumersi che la sospensione della funzione ovarica, determinata dalla gravidanza, dalla menopausa, dalla castrazione ovarica o dalle forti emozioni, possa favorire lo sviluppo della sindrome basedowiana. Si noti pertanto che i disordini funzionali delle ghiandole genitali, in numerosissimi casi di morbo di F. B., sono secondari all'ipertiroidismo e cessano di regola con la soppressione dell'intossicazione tiroidea; essi non possono quindi ritenersi i principali fattori patogenetici dell'affezione.

Nella patogenesi del morbo basedowiano si accorda un notevole valore all'ipofisi. L'importanza di questa ghiandola nello studio dell'affezione, da me segnalata fin dal 1905, ha trovato recentemente una ottima conferma nelle esperienze di Aron, il quale ha dimostrato che la preipofisi contiene degli ormoni tireotropi, capaci di determinare i fenomeni d'ipertiroidismo e la sindrome basedowiana, incluso l'esoftalmo. Si ammette quindi che l'iperfunzione dell'ipofisi che si rileva nella acromegalia o dopo la castrazione ovarica, possa costituire l'origine della sindrome basedowiana. Si ritiene altresì, in base a importanti dati sperimentali e clinici, che gli estratti della postipofisi esercitino un'azione inibitrice sulla secrezione tiroidea e sull'ipertiroidismo; si citano diversi casi in cui la fenomenologia basedowiana fu preceduta dai sintomi d'insufficienza del lobo posteriore ipofisario (diabete insipido) e cessò con gli estratti di questo lobo; questi casi si accorderebbero con le vedute di alcuni Autori, secondo i quali la sindrome basedowiana sarebbe l'esponente della liberazione funzionale della tiroide per il difetto della secrezione postipofisaria.

Pur risultando dimostrata la possibilità che il morbo di F. B. abbia talora origine in un disordine funzionale dell'ipofisi, credo che questa genesi non possa invocarsi nella generalità dei casi. Aron e Merklen videro, difatti, nella maggioranza dei basedowiani, una notevole diminuzione degli ormoni

ipofisari tireotropi deponenti per l'insufficienza funzionale della preipofisi; osservazione che concorda perfettamente con quella da me precedentemente fatta che in questi pazienti esistono numerosi sintomi di ipopituitarismo: l'insonnia, l'amenorrea, l'astenia, ecc., sintomi che migliorano di regola con gli estratti ipofisarî; si ricordi che in alcuni casi di quest'affezione Benda e Kraus videro all'autopsia delle alterazioni trofiche o degenerative dell'ipofisi, secondarie con ogni probabilità all'intossicazione tiroidea. Può quindi affermarsi che l'ipofisi partecipa attivamente al processo basedowiano con numerosi sintomi che depongono per un disordine funzionale della ghiandola, in specie per l'ipopituitarismo, più raramente per l'iperpituitarismo, ma che tale disordine, nella pluralità dei casi, appare come un fenomeno secondario all'ipertiroidismo e non la causa di questa intossicazione.

Numerosi Autori ritengono che i nuclei diencefalici abbiano un notevole valore nella patogenesi dell'affezione basedowiana. La natura vegetativa simpatica di questi nuclei, i loro stretti rapporti con l'apparato simpatico e con le principali ghiandole endocrine, cioè l'ipofisi, le surrenali e con ogni probabilità la tiroide, fanno logicamente presumere che le alterazioni diencefaliche possano talora riflettersi sulla secrezione tiroidea. Sono stati descritti diversi casi in cui il morbo di F. B. seguì a delle lesioni diencefaliche di natura encefalitica. Una delle più frequenti cause dell'ipertiroidismo e della sindrome basedowiana sono le violenti emozioni, ed è noto che queste implicano una viva reazione dei nuclei diencefalici, ritenuti i principali centri della vita emotiva; reazione che si accompagna ad una ipersecrezione adrenalinica, ipofisaria e fors'anche tiroidea. Appare quindi giustificata l'ipotesi che la viva reazione di origine emotiva di questi centri vegetativi possa talora favorire o costituire l'origine dell'affezione basedowiana. L'importanza dei nuclei diencefalici nel meccanismo del morbo di F. B. è infine dimostrata dalla presenza nell'affezione di numerosi fenomeni diencefalici: l'insonnia, la poliuria, l'ipertermia, la glicosuria, i profusi sudori; sintomi che si accentuano con le emozioni determinanti l'eccitazione dei nuclei stessi e si attenuano coi barbiturici che ne deprimono l'attività. La partecipazione dei nuclei diencefalici al processo basedowiano non costituisce pertanto un argomento sufficiente per ammettere la genesi diencefalica dell'affezione, se si consideri che l'ipertiroidismo e l'intossicazione tiroidea modificano la funzione dei nuclei diencefalici; si è osservato che il loro contenuto di iodio aumenta nei casi d'ipertiroidismo (Pighini). Non può quindi escludersi l'idea che i disordini diencefalici che frequentemente si osservano nella malattia di F. B. rappresentino, in numerosi casi, una conseguenza dell'ipertiroidismo.

RIASSUNTO.

L'A. prende in esame, nello studio del morbo di Flajani-Basedow, i principali elementi patogenetici d'ordine endocrino (tiroide, paratiroidi, ipofisi, surrenali, ghiandole genitali, timo, isole pancreatiche) e d'ordine neurovegetativo (simpatico, nuclei vegetativi diencefalici), e ne precisa l'azione.

BIBLIOGRAFIA.

ALQUIER e HALLION. Revue Neurolog., 1913, vol. II.
ANDERSON e COLLIP. Proceed. Soc. exper. biol. med., 1933.
ANTONINI. Gazz. med., Torino, 1893.
ARON. C. R. Soc. de Biol., 1930, vol. 104; Ibidem, vol. 109.
ID. Rev. franç. d'endocrinologie, 1930, n. 6.

ARON e MERKLEN. Rev. Neurolog., 1934, vol. I.
ARULLANI. Ospedale Maggiore, dic. 1930.
ASHER e DE RODT. Rev. Neurolog., 1913, vol. I, pag. 208.
ASLAM. Citato da A. POPPI.
AZAM. Thèse de Paris, 1907.
BANDETTINI DI POGGIO. *Sui rapporti fra il sistema nervoso e le ghiandole endocrine*. Genova, 1921.
BAUER J. Presse médicale, 1936, n. 11.
BATTISCOMBE. Lancet, 1888.
BENDA. Berlin. Kl. Woch., 1900.
BLAIR. Journ. of mental sciences, 1879.
BLONDEL. Académie de Médecine, Paris, 1919.
BRUSTEIN. Presse médicale, 1933, vol. II.
BURN e MARKS. Journ. de Phys. et path. génér., 1924, n. 1.
CAGNETTO. Virch. Arch., 1904.
CASTELLINO e PENDE. *Patologia del simpatico*. Ed. Vallardi, 1915.
CIGNOLINI. La medic. contemporanea, 1935, f. 10.
CIONINI e SCOVAZZI. Minerva medica, 1932, vol. I, f. 12.
CLAUDE, BAUDOUIN et PORAK. B. M. Soc. des Hôpitaux, 1914.
COLLIN. *La neurocrinie hypophysaire*. O. Doin, Paris, 1928.
COMPTE. Thèse, Lausanne, 1898.
COURRIER. Rev. franç. d'endocrinologie, 1928, n. 1.
CURSCHMAN. Riforma medica, 1925, pag. 1166.
CUSHING. Journ. of the Americ. med. Assoc., 1909.
ID. Americ. Journal of Medic. Sc., 1912.
DAVIS. Revue Neurolog., 1913, vol. I.
DIETEL e DITCH. Soc. experim. biolog., 1934.
DROUET. Rev. franç. endocrin., 1934.
ID. B. M. Soc. de Hôpit., 1935.
EHRMAN. Citato da SWIECICKI.
ETIENNE. B. M. Soc. des Hôpit., 1916, pag. 929.
ETIENNE et DROUET. Académie de Médecine, 1934, n. 86.
ETIENNE et RICHARD. B. M. Soc. des Hôpit., 1918.
FALTA. *Le malattie delle ghiandole sanguigne*. Soc. edit. libr., Milano, 1914.
FERRANNINI L. Minerva medica, 1935, n. 45.
FRIEDGOOD. Bull. of John Hopkins Hospit., 1934.
GAUTRIER et MINET. Acad. de Médecine, 1932, 5 Avril.
GERMANI. Morgagni Arch., n. 7, 1917.
GIEDOSZ. C. R. Soc. de Biologie, 1935, vol. 120.
GOLDSTEIN et COBILOVICI. Rev. Neurol., 1910, vol. I.
GUERRINI G. Sperimentale, 1904.
HALLION et ALQUIER. C. R. Soc. de Biolog., 1908.
HALLION et CARRION. Soc. de thérapeutique, 1909.
HARTEMBERG. Presse médic., 1921.
HOUSSAY. Revue Neurolog., 1932, vol. I.
HOUSSAY et BIASOTTI. C. R. Soc. de Biologie, 1932, n. 24.
HOUSSAY, BIASOTTI et MAZZOCCO. Ibid., 1933, vol. 113.
HORAND. Revue Neurol., 1910, vol. II.
JEANNENEY. Journ. de méd. de Bordeaux, 1932.
JEDLOWSKI. Gazz. Ospedali, 1934, pag. 444.
JONA G. Pathologica, 1914.
JUSTIN-BESANÇON. Presse médic., 1936, n. 6.
KHOURY. B. M. Soc. Hôpit., 1912.
LABBÉ. Revue Neurolog., 1932, vol. I.
LAEMMER. Soc. de Thérapeut., 1925, 14 Janvier.
LAFORA. Rev. Neurolog., 1929, vol. II.
LEDOUX. B. M. Soc. des Hôpit., 1921, pag. 827.
LEONE. Folia medica, 1924, n. 15.
LOEB e BASSET. Proceed. Soc. exp. biol. med., 1929.
LOEB e FRIEDMAN. Ibid., 1931.

LUCIEN et PARISOT. C. R. Soc. de Biologie de Nancy, 1908.
MARAÑON. Rev. Neurolog., 1913, vol. I.
MARINESCO et GOLDSTEIN. Ibid., 1914, vol. I.
MARINE e ROSEN. Americ. Journ. of physiol., 1934.
MASELLI D. Policlin., Sez. medica, 1928.
MINGAZZINI G. *Anatomia dei centri nervosi*. Un. Tip. Ed. Torinese, 1913.
MORAWIECKA. Revue Neurolog., 1928, vol. I.
OHNISKI. Rev. franç. d'endocrin., 1932, pag. 497.
PADERI. Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1898, 2° sem.
PAL. Deutsch. mediz. Woch., 1915.
PARHON. B. M. Soc. des Hôpit., 1933, n. 20.
PARHON e URECHIA. Soc. de Neurologie, 1907.
PARHON e GOLDSTEIN. Revue Neurolog., 1920.
PARDI U. Sperimentale, genn. 1916.
PARISOT. Congr. de Médecine, Paris, 1907.
PENDE N. *Endocrinologia*. Ediz. Vallardi, 1934.
PENNETTI. Riforma Medica, 1929, n. 37.
PFANNER. Minerva medica, 1927, n. 7.
PIERI J. Revue Neurolog., 1933, vol. II.
PIGHINI G. Biochimica e ter. sperim., dic. 1935.
POPPI A. *L'ipofisi cerebrale e faringea*. Bologna, Tip. Neri, 1911.
PORAK. Rev. génér. des sciences, 1934, n. 11.
RAYER. Archiv. de médecine, 1823.
RENON et DELILLE. Bull. génér. de Thérapeutique, 1907.
RICHTER e WISLOCKI. Americ. Journ. of phys., 1930, vol. 95.
RISAK. Presse médic., 1935, n. 71.
RIVOIRE. *Les corrélations hypophysaires*. Presse médic., 1934, vol. II.
RIZZO C. Rivista di Neurologia, 1939, f. 2.
ROSE F. Revue Neurol., 1914, vol. 2, pag. 685.
ROSELLE e OBERTHUR. B. M. Soc. des Hôpit., 1917.
ROUSSY. Rev. Neurolog., 1929, n. 2.
RUSCONI. Boll. Soc. med. Pavia, 1932, f. 2.
SAINTON. Revue Neurolog., 1934, vol. 2.
SAINTON et PERON. Ibid., 1922, pag. 386.
SALMON A. Atti XIV Congr. di Medic. int., Roma, 1905.
ID. Revue de Médecine, 1905, n. 3.
ID. Policl., Sez. pratica, 1911.
ID. *La fisiopatologia del sonno*. Edit. Cappelli, Bologna, 1930.
SCHITTENHELM e SCHECHT. Zeitsch. f. ges. exper. medic., 9, 1919.
SICARD e HAGUENAU. Rev. Neurolog., 1925, vol. II.
SMITH. Journ. of the Americ. med. assoc., 1927.
SMITH e MOORE. Proceed. Soc. exper. biol. med., 1933.
SOUQUES. Rev. Neurol., 1919.
SYLLABA. Ibid., 1932, vol. I.
SWIECICKI. Presse médic., 1921, n. 67.
THÖRBECKE. Cit. da U. FRANCHETTI. *Timo e patologia infantile*. Firenze, 1914.
WILHELMJ. Presse médic., 1925, Analys.
WATRIN. C. R. Assoc. des Anatomistes, 1929.
ZEDLOWSKI. Revue Neurolog., 1936, vol. I.
ZONDEK e BIER. Kl. Woch., 1932, n. 15.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Febbraio 1937 - XV Num. 2.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.

Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Linfogranuloma maligno a forma esclusivamente duodenale.

Dott. VIRGILIO CHINI, aiuto.

Mi limito a segnalare un caso di linfogranulomatosi maligna con localizzazione esclusivamente duodenale.

È abbastanza largamente noto, anche per importanti contributi italiani, che la linfogranulomatosi maligna può interessare l'apparato gastrointestinale; tale interessamento può essere semplicemente *secondario*, nel senso cioè di una compartecipazione g. i. secondaria e generalmente tardiva a un processo di diffusa linfogranulomatosi dell'organismo. Ma talvolta l'interessamento gastro-intestinale è *primitivo* ed anche *esclusivo*, e sono precisamente queste le forme cui meglio si addice la denominazione di « forme gastro-intestinali della linfogranulomatosi maligna » o addirittura di « linfogranuloma gastro-intestinale ».

I casi di questo tipo non sono ancora eccessivamente frequenti; però rappresentano una discretamente larga casistica che è stata oggetto non solo di numerose osservazioni isolate, ma anche di trattazioni d'insieme, cui rimando per un esame generale della questione: si vedano particolarmente i lavori di Omodei-Zorini, di Coronini, di Chène e Vanier, di Marcolongo, di Hayden e Apfelbach, di Supino, ecc. Sono in essi forniti gli elementi fondamentali dal punto di vista clinico, anatomo-patologico ed istologico e vi è nella casistica riportata l'indicazione delle singole varietà della forma. Poichè i dati che io posso aggiungere sono limitati ad una sola osservazione clinica ed anatomopatologica, credo inutile riferire qui una lunga elencazione di dati e di casistica; ma pur essendo questa mia osservazione isolata, essa mi è sembrata così singolare per decorso clinico, per reperti anatomici ed an-

che per i dati istologici, che mi è sembrato doveroso segnalarla; la sua singolarità consiste fondamentalmente e innanzi tutto nel fatto della sua esclusiva localizzazione duodenale.

Se si passano in rassegna i singoli casi registrati nella letteratura (non ho certo la pretesa di avere compiuta un'indagine completa; i casi, come ho detto, di linfogranulomatosi gastro-intestinale non sono affatto rari) e si vuol giungere alla formulazione di uno schema da tener presente in questo campo, si può dire così:

a) i casi di linfogranulomatosi a sede primitivamente e prevalentemente gastro-intestinale sono abbastanza frequenti; è piuttosto relativamente raro che le lesioni linfogranulomatose siano esclusivamente limitate al tratto gastro-intestinale, nel senso cioè che generalmente si riscontra una compromissione splenica e anche epatica sia pur di grado modesto e clinicamente talvolta anche non apprezzabile o diversamente interpretabile, e più spesso una modesta compromissione linfoghiandolare che può interessare sia le linfoghiandole dei distretti superficiali dell'organismo o di distretti extraaddominali, (eventualità non frequente; in caso diverso potremmo essere nel campo delle compartecipazioni gastro-intestinali secondarie al processo diffuso linfogranulomatoso) sia le ghiandole addominali, specie quelle che sono situate in vicinanza della lesione o delle lesioni linfogranulomatose; quest'ultimo fatto è molto frequente, si può dire, in una parola, quasi costante. Ne viene che la forma *pura* gastrointestinale, quella cioè in cui le lesioni sono *esclusivamente* limitate alla parete gastrointestinale (vera linfogranulomatosi gastrointestinale isolata) è estremamente rara, in quanto, come ho detto, vi è quasi costantemente anche una compartecipazione più o meno evidente e diffusa linfoghiandolare, per lo meno di vicinanza; la quale ci segnala già una certa tendenza alla diffusione della forma. È tuttavia difficile poter parlare, di fronte ad una linfogranulomatosi a sede gastrointestinale e con limitata partecipazione linfoghiandolare di vicinanza, di un tipo *sistemico* di diffusione; e questa difficoltà trova riscontro nella incertezza in cui si sono trovati alcuni autori nel tentativo di interpretare e di definire il significato di questa compromissione linfoghiandolare di vicinanza, tanto che si è avanzato il concetto, che va interpretato naturalmente in maniera del tutto a sè, di compromissione « metastatica »;

b) circa la sede delle lesioni linfogranulomatose nei singoli tratti dell'apparato gastro-intestinale o meglio dell'apparato digerente in genere (mi è stato segnalato dal prof. Morpurgo in questi giorni un caso di linfogranulomatosi dell'esofago dell'istituto di Nicod di Losanna), nella maggior parte dei casi si tratta di contemporanea compromissione dello stomaco e dell'intestino (casi di Schlagenhaufer, Weinberg, Hanck, Lichtenstein, de Groot, Terplan, Novonty, Kaznelson, Sussig, Drope, Hayden e Apfelbach, Coronini, Terplan e Mittelbach, Vasilu e Goia, Cataldi, ecc.), o soltanto dello stomaco (casi di Steindl, Neuber, Hayden e Apfelbach, Froboese, Coronini, Vasiliu, Tschilow, Ramon, Chène e Soulèz, Scott e Formann, Heumann, Redwitz, Sussig, Mittelback, Duditz, Baumgartner, Kopstein, Supino, Marcolongo, ecc.). Un po' più rare sono forse le forme esclusivamente *intestinali* (casi di Oglo-blina, Vasiliu, Omodei-Zorini, Partsch, Gamna, Eberstadt, Lange, Catsaras e Georgantas, Antonelli, Dalla Volta e Patrizi, Dudits, Sussig, ecc.). (Il termine « esclusivamente » gastrico o intestinale si riferisce alla localizzazione nell'apparato digerente; come ho detto nella quasi totalità di questi casi risulta an-

che presente una certa compromissione delle linfoghiandole addominali, per lo meno di quelle vicine alla lesione).

Per quello che riguarda le localizzazioni intestinali, anch'esse generalmente sono multiple, cioè si hanno nello stesso caso localizzazioni contemporanee in sedi diverse dell'intestino: generalmente risultano essere sede di lesioni il digiuno, la regione ileo-cecale, più raramente le ultime porzioni dell'intestino, e assai raramente anche il duodeno. Una esclusiva localizzazione in sede duodenale mi risulta dalle indagini fatte essere presente in un solo caso di Vasiliu (*).

Più frequente invece è la contemporanea presenza di lesioni nel duodeno e in altre sedi (gastrica o intestinale); così in un altro di caso di Vasiliu, nei casi di Grost, di Schlagenhaufer, di Hayden e Apfelbach, Oglobina, ecc.;

c) l'aspetto delle lesioni può essere notevolmente diverso da caso a caso: lesioni infiltrative, ulcerative, necrotiche, pseudotumorali, ecc. Recentemente Supino, a proposito della linfogranulomatosi gastrica, basandosi su una propria osservazione e su numerose altre raccolte dalla letteratura, giunge ad una specie di classificazione dei diversi stadi delle lesioni: 1° stadio, dell'infiltrazione granulomatosa che può assumere aspetto diffuso, o anche circoscritto; trattasi in questi ultimi casi di forme nodulari, neoplastiformi; 2° stadio, della necrosi con formazione di ulcere; i fenomeni degenerativi necrotici rappresentano una delle caratteristiche più notevoli di queste lesioni linfogranulomatose gastro-intestinali, cui si associano, in superficie, perdite di sostanza che portano alla formazione di ulcere, generalmente profonde, rotondeggianti, a margini rilevati, infiltrati, ispessiti, a fondo necrotico; 3° stadio, della cicatrizzazione sclerotica, di osservazione piuttosto rara.

Si può dire che al tavolo anatomico si osservano infiltrazioni isolate o multiple, diffuse o circoscritte; specie le forme isolate e circoscritte possono assumere macroscopicamente l'aspetto neoplastiforme vero e proprio; la presenza di ulcerazioni può far pensare o a ulcere semplici quando l'infiltrazione granulomatosa diffusa è poco appariscente, o a ulcere neoplastiche, come è il caso più frequente;

d) la diagnosi clinica della natura linfogranulomatosa delle lesioni gastro-intestinali è si può dire impossibile; solo in casi in cui esista anche una sia pur modesta compartecipazione linfoghiandolare superficale e si sia proceduto ad esame biopsico con reperto di linfogranuloma, essa può essere logicamente messa avanti: così come è stato nel caso recentissimo di Marcolongo; anche altri elementi vanno tenuti nel giusto conto, eventuali reperti ematologici, il comportamento della cutireazione alla tubercolina, l'andamento clinico. È certo che la diagnosi può essere per lo meno sospettata solo nel caso che anche si pensi a questa eventualità di un linfogranuloma gastrico o intestinale; e il pensarci sembra in alcuni casi logico e doveroso, se si tien presente che in quest'ultimo ventennio, da quando Schlagenhaufer ne ha descritto nel 1913 il primo caso, le osservazioni si sono fatte relativamente non

(*) Si tratta di uomo di 38 a. in cui fu diagnosticata pancreatite acuta con peritonite; fu praticato un intervento e all'ispezione risultò un quadro tale da far subito pensare si trattasse di neoplasia del pancreas. In seguito a peritonite purulenta si ebbe la morte. All'autopsia risultò un quadro di duodenite ulceronecrotica con periduodenite; nel duodeno, circa a 15 cm. dal piloro, presenza di ulcera con ispessimento della parete circostante; istologicamente rimaneva riconoscibile solo qualche isolotto di mucosa; quanto al resto vi era una diffusa infiltrazione con abbondanti leucociti, notevole polimorfismo cellulare e abbondanti cellule di Sternberg.

rare. La diagnosi non rappresenta un semplice lusso interpretativo, perchè dove essa è stata formulata un trattamento radioterapico ha sortito effetti favorevoli, sia pur momentanei, dato il decorso naturalmente infausto di ogni forma di linfogranuloma (casi di Cataldi, Marcolongo); questo fatto va forse tenuto presente quando si parla di forme ulcerative generalmente diagnosticate come neoplastiche che hanno risentito favorevolmente di un trattamento radioterapico profondo (Aubertin e Lévy);

e) la diagnosi anatomica, dopo quanto è stato detto circa l'aspetto anatomopatologico che assumono le varie forme di linfogranulomatosi gastro-intestinale, è anch'essa estremamente difficile, quasi impossibile. Nel caso di Omodei-Zorini essa fu sospettata al tavolo anatomico dal prof. Vanzetti, così come era stata sospettata da Gamna nel suo caso. Ma salvo rarissime eccezioni di questo genere, la diagnosi fu quella o di forma ulcerativa semplice o di forma neoplastica, ulcerativa o no. Si comprende che se la localizzazione gastro intestinale era accompagnata da altre lesioni specie spleniche e linfoghiandolari diffuse, il sospetto di natura linfogranulomatosa anche delle lesioni gastro-intestinali è sufficientemente fondato; ma allora si entra in altro campo. Sono stati messi in evidenza alcuni particolari dati anatomici che potrebbero avvalorare il sospetto di una linfogranulomatosi e atti a distinguerla sino ad un certo punto da lesioni ulcerative semplici o neoplastiche o tubercolari, ma trattasi di elementi di non sicura attendibilità e non valevoli in ogni caso, sicchè la diagnosi può essere posta con fondamento soltanto di fronte al reperto istologico;

f) la diagnosi istologica di linfogranuloma gastro-intestinale che si basa sui noti criteri della presenza di un tessuto granulomatoso con spiccato polimorfismo di elementi, con ricchezza di granulociti, linfociti, cellule eosinofile, plasmacellule, cellule del reticolo, e particolarmente sulla presenza di cellule di Sternberg, risulta generalmente facile appunto per la presenza nelle sezioni di questi elementi fondamentali; tuttavia talvolta i reperti non sono risultati perfettamente tipici, potendosi anche qui avere delle atipie istologiche, così come si hanno per altre forme anatomo-cliniche di linfogranuloma maligno, i cui limiti istologici non risultano sino ad ora stabiliti per ogni singolo caso in maniera tassativamente definitiva; il che d'altra parte riguarda il problema generale della linfogranulomatosi maligna e non semplicemente la sua varietà gastrointestinale.

Questi, per sommi capi, sono i dati fondamentali relativi alla linfogranulomatosi gastrointestinale. Ciò premesso, e senza perdersi in eccessivi dettagli, risulta come un caso di linfogranuloma maligno a sede esclusivamente duodenale (esclusivamente in senso stretto, cioè nemmeno con partecipazione delle linfoghiandole regionali) costituisca una estrema rarità; si aggiungano alcune singolarità di decorso clinico, di reperto anatomico ed una notevole atipia istologica che ha lasciato per lungo tempo incerti sull'interpretazione definitiva anche valenti istologi, e si arriverà facilmente ad ammettere che l'osservazione rappresenta un caso estremamente singolare. E per questo ne faccio oggetto di segnalazione.

*
* *

Si tratta di un giovane (M. Lorenzo), di 25 anni, forte bevitore, e nei cui precedenti risulta probabile un'infezione tifoide in tenera età.

Nel marzo 1934 comparvero dolori a sede epigastrica con irradiazioni a destra, a ca-

rattere gravativo, ad andamento quasi continuo, solo per qualche tempo attenuati dall'ingestione dei pasti; dopo un paio di settimane, insorse improvvisamente dolore acuto a tipo di colica, intensissimo per qualche mezz'ora; seguì brivido; il giorno dopo, misurando la temperatura, che soggettivamente non risultava alterata, fu riscontrata febbre elevata (40°); con andamento subcontinuo o remittente la febbre durò circa due mesi e contemporaneamente e rapidamente si istaurò ittero franco che durò, regredendo lentamente, tre mesi circa, cioè per un mese anche dopo che la febbre era scomparsa. Condizioni generali abbastanza buone.

Nel giugno del 1934, dolori, febbre, ittero erano completamente scomparsi (il malato aveva fatto iniezioni di urotropina), il benessere soggettivo era completo; il malato prese parte a faticosi lavori agricoli. Tra la fine di luglio e i primi di agosto del 1934 ricomparvero i dolori in sede epigastrica con irradiazioni all'ipocondrio destro e alla spalla destra; nuovo attacco doloroso violento seguito da ittero intenso, febbre elevata con larghe remittenze, preceduta da brivido e seguita da sudorazione; ittero e febbre questa volta non sono più scomparsi sino all'epoca del ricovero in Clinica (26-XI-1934); durante tutto questo periodo, i dolori sono persistiti e un paio di volte hanno presentato nette riesacerbazioni a tipo di colica; le condizioni generali si mantenevano discretamente buone.

Obbiettivamente (novembre 1934): febbre elevata subcontinua, polso di frequenza aumentata, normoteso; ittero intenso, con feci scolorate, urine ipercolorate, prurito. Modesti sfregamenti pleurici alla base di destra; cuore leggermente aumentato di volume. Addome globoso, con segni di versamento addominale modesto; dolente la regione epatica; fegato ingrossato, circa tre dita oltre l'arcata, a bordo liscio, duro, sottile, dolente; è difficile stabilire se la cistifellea è ingrossata, se ne ha però l'impressione; la milza è nei limiti normali. Lieve succulenza della cute alle estremità. Nessuna linfoghiandola superficiale, nè segni di compromissione mediastinica (fig. 1).

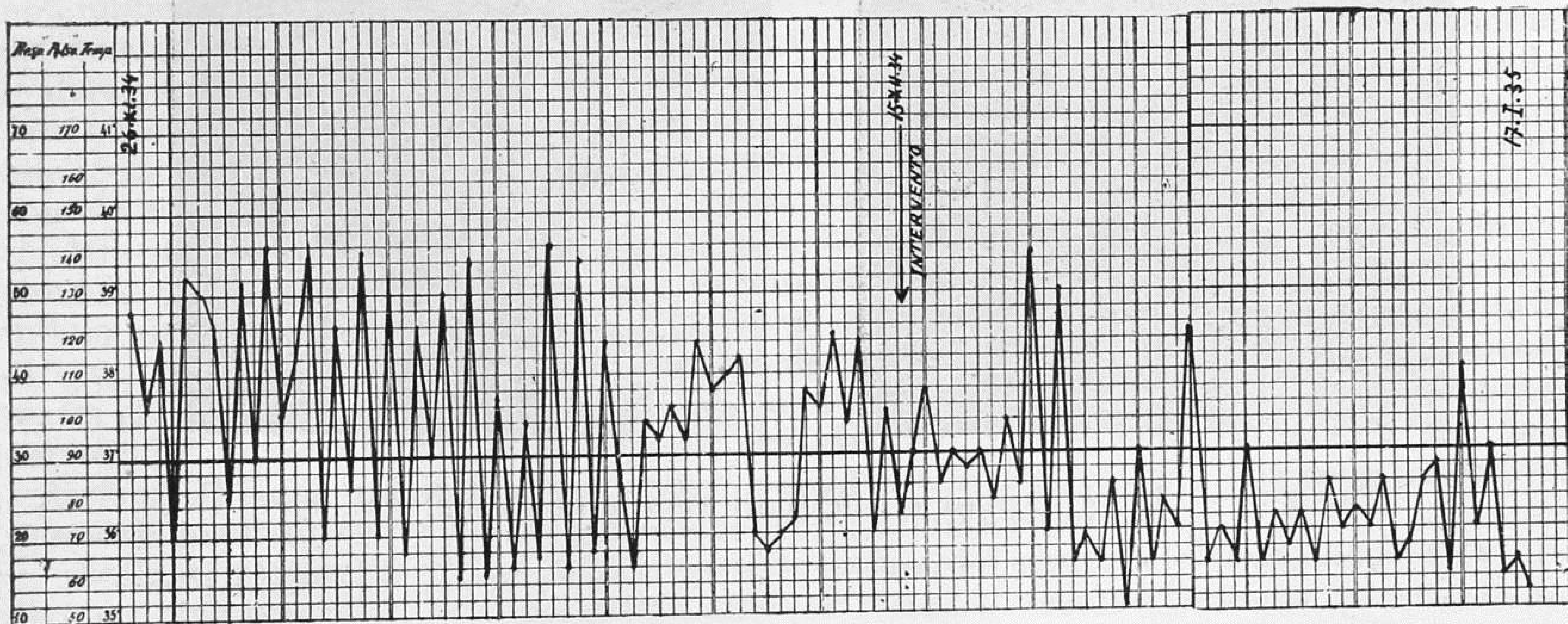


Fig. 1. — Curva termica durante i 48 giorni di osservazione.

Esami collaterali:

Discreta quantità di albumina (1-2 ‰), grande quantità di pigmenti biliari, discreta quantità di indacano, nelle urine; urobilina assente; bilinogeno nelle feci quasi sempre assente; solo in un paio dei numerosi esami fatti, risultarono presenti tracce. Le feci sono scolorate, cretacee, non grassose; microscopicamente scarsi grassi neutri, abbondanti saponi acidi e qualche raro cristallo di saponi acidi. Fibre ben digerite; scarsi residui alimentari. Non uova di parassiti. Ricerca del sangue nelle feci, costantemente negativa.

Ricerca della lipasi pancreatica: negativa.

Sondaggio gastrico: a digiuno non ristagno; dopo 15', 30', 45' di persistenza del sondino si estraggono rispettivamente 35, 10, 6 cc. di liquido alcalino; HCl, AT., Hb, ac. lattico, pigmenti biliari, assenti. Sondaggio duodenale (oliva in duodeno; controllo radiologico): scarso liquido mucoso biancastro; pigmenti biliari assenti; non defluisce bile nemmeno dopo introduzione di solfato di magnesio; sangue assente chimicamente; nel sedimento diversi globuli bianchi e rari globuli rossi.

Cutireazione alla tubercolina: negativa.

Reazioni di Wassermann, Kahn, Meinicke: negative.
Esame del sangue:
Hb. 50, gl. rossi 2.600.000, v. gl. 0,96, gl. bianchi 10,800 (successivamente: 10.500, 8.300); neutr. 75, eos. 2, mon. 5, linf. 18; notevole anisocitosi e poichilocitosi.
Prove emogeniche: negative.
Azotemia 0,30 %.
Glicemia 0,80 %.
Van den Bergh: positiva (diretta pronta).
Bilirubinemia mgr. 170 %.
Colesterinemia mgr. 220 %.
Resistenze globulari Mx. 3, Mn. 4,6.
Sierodiagnosi (tifo, paratifi, maltese): negative.
Emoculture (ripetute): negative.
Liquido peritoneale: P .S. 1008; albumina 5 ‰; Rivalta negativa; pigmenti biliari presenti; scarso sedimento costituito soltanto da linfociti e da qualche elemento endoteliale.

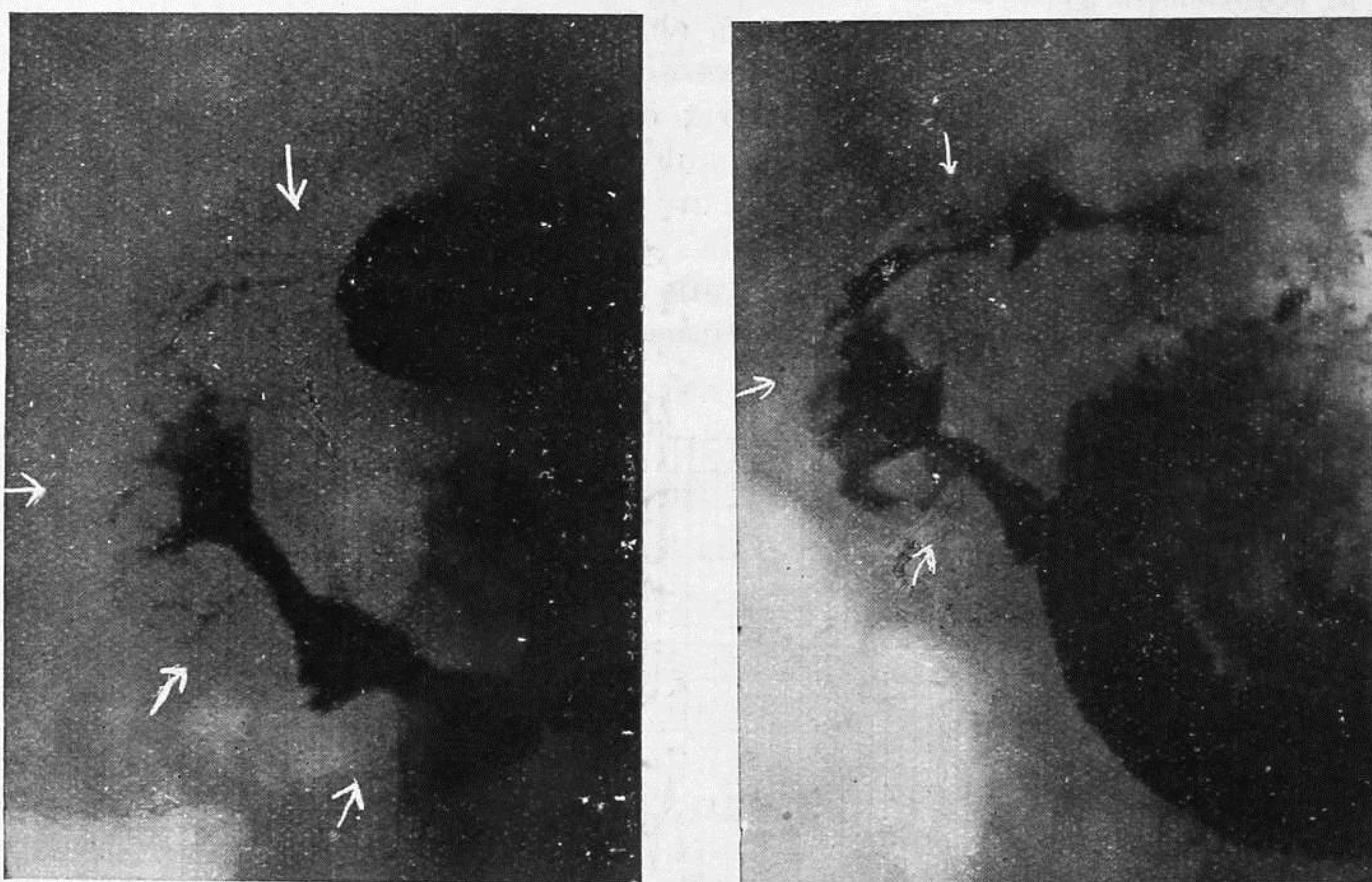


FIG. 2-3. — Deformazioni e difetti di riempimento del duodeno.

Esame radiologico dell'apparato digerente: Nulla all'esofago. Stomaco alto, a sifone, con contorni regolari; buona peristalsi; scarsa spostabilità; svuotamento rapido. Il *duodeno* nella prima e seconda porzione appare in toto deformato. Il bulbo presenta due pliche profonde e grossolane, non modificabili; l'angolo superiore è allargato; la seconda porzione nel tratto sia sopra- che sottomesocolico è ampia, a contorni netti e irregolari, priva di immagini di valvole conniventi, con dei veri difetti di riempimento nella regione dell'angolo inferiore e della papilla. Quest'ultima non si riesce a mettere in evidenza neppure con un secondo esame eseguito col sondino duodenale; non si ottiene iniezione del coledoco. Sorpassato il ginocchio inferiore ricompaiono le immagini di valvole conniventi. Alle anse del tenue, a poca distanza dalla fine del digiuno si nota un'ansa notevolmente ectasica e riempita per lungo tempo, ma con valvole conniventi conservate; essa ha una mobilità pure ben conservata. Il colon non presenta alterazioni; si nota però un'uncinatura del trasverso. Scarsa formazione di valvole conniventi. Dolico-sigma. Esame radiologico a vuoto della regione della cistifellea: ombra epatica ingrandita; non visibile all'esame diretto la regione della coleciste, non ombre di calcoli. Qualche immagine di parziale calcificazione di alcune cartilagini costali (figg. 2 e 3).

Decorso. Il malato è stato degente in Clinica una ventina di giorni: la temperatura si è fatta nettamente remittente; invariata la rimanente sintomatologia ad eccezione del

versamento addominale che si è fatto abbondante, sempre trasudativo: ittero sempre più manifesto; notevole tachicardia.

Viene deciso l'intervento (v. più avanti interpretazione diagnostica) che viene praticato il 15-XII-1934 in Clinica chirurgica (prof. Alessandri): laparatomia transrettale d. alta.

Reperto operatorio: gran quantità di liquido libero itterico in peritoneo. Ittero generalizzato degli organi. Cistifellea distesa come una grossa pera, liscia, lucida, senza segni di flogosi.

Verso il legamento epatoduodenale, massa piuttosto estesa che avvolge completamente la prima e seconda porzione duodenale, di consistenza dura fibrosa, di aspetto neoplastico. Sulla faccia inferiore del fegato numerosi nodicini biancastri (che si asportano in parte per esame istologico). La puntura della colecisti dà esito a bile bianca. Si pratica una colecisto-gastrostomia. Decorso post-operatorio regolare. Condizioni generali migliorate. La temperatura è alquanto diminuita; tratto tratto qualche brusca elevazione; comparve Weber positivo nelle feci; le condizioni generali si fanno nuovamente assai gravi e compaiono i segni di una peritonite purulenta; leucocitosi di alto grado (gl. bianchi 23.600) e l'ammalato muore il 17-I-1935.

Reperto di autopsia: peritonite sieropurulenta diffusa. Colecistogastrostomia operatoria. La prima e la seconda porzione del duodeno sono avvolte da una massa di tessuto di aspetto nettamente neoplastico, di consistenza dura, che fissa strettamente il duodeno alle regioni circostanti.

Il fegato è notevolmente aumentato di volume; in vicinanza della colecisti e sulla superficie inferiore dell'ala sinistra sono presenti delle formazioni biancastre. Al taglio il fegato presenta aspetto di degenerazione torbida e segni di una volgare cirrosi e qua e là sono sparse delle piccole formazioni biancastre (metastasi?). La colecisti appare distesa senza segni di fatti patologici, al contenuto biliare normale e senza calcoli. Il coledoco è notevolmente disteso e senza segni di flogosi in atto: nell'ultima porzione appare notevolmente ristretto. Nulla a carico dell'esofago e dello stomaco. La superficie interna del duodeno è liscia, lucente, e presenta una zona con caratteri di ulcerazione superficiale, ovalare, del diametro massimo di circa 1 cm., a fondo necrotico e con margini non sollevati nè sottominati. Spremendo fortemente il coledoco fuoriesce dalla papilla un po' di bile. Sezionato il pancreas, esso appare di aspetto fondamentalmente normale. I dotti pancreatici sono dilatati e in alcuni punti si ha l'aspetto di formazioni cistiche; si riesce a sondare il dotto di Wirsung sino alla papilla. La massa che fa corpo col duodeno circondandolo completamente a manicotto è di consistenza dura; questo manicotto è ben delimitato sia verso la porzione pilorica che verso quella digiunale, a cercini duri: subito al di sotto del cercine distale la parete duodenale ha aspetto normale: lo spessore di questa massa che circonda e che fa corpo col duodeno è di parecchi cm.; tale massa si approfonda nei tessuti circostanti, creando aderenze che rendono grandemente difficile la sua delimitazione; al taglio questa massa si presenta compatta, e presenta qua e là delle formazioni sferoidali giallo-rossastre a tipo grossolanamente necrotico-caseoso.

Nulla di patologico appare al più accurato esame del rimanente tratto duodenale, del digiuno, dell'ileo, dell'intestino crasso sino al retto. Il tessuto linfatico intestinale ha aspetto perfettamente normale. Nessuna linfoghiandola addominale ingrossata; solo in vicinanza dell'ilo del fegato si notano due linfoghiandole della grandezza di poco più di un grosso pisello, rossastre (vengono prelevate per esame istologico).

Milza un po' ingrossata; polpa rossa, in parte col carattere della milza da stasi.

Nessuna evidente compromissione linfoghiandolare in alcun'altra sede (mediastino, ascella, ecc.).

Polmoni con zone di broncopolmonite basilare; lieve edema; qualche emorragia intraparenchimale.

Cuore ingrandito con segni di degenerazione torbida.

Reni un po' aumentati di volume, con segni di rigonfiamento torbido. Niente alla vescica, alla prostata, surreni, ecc.

Reperti istologici.

Fegato: *a*) pezzo prelevato per biopsia durante intervento operatorio: infiammazione essudativa prevalentemente sierosa della glissoniana: larghe zone di connettivazione; attorno ai canalicoli biliari fatti flogistici banali; parenchima epatico in parte itterico e probabilmente anch'esso affetto da infiammazione sierosa;

b) pezzi prelevati durante autopsia: tipico reperto di cirrosi con aspetto pseudolobulare e avanzata connettivazione degli spazi portali con numerosi canalicoli biliari; in alcuni punti il connettivo è già nettamente sclerotico, in altri si osserva infiltrazione rotondo-cellulare; discretamente numerose le cellule pigmentifere. I cordoni parenchimali cellulari sono in molti punti distanziati da probabile essudazione sierosa: molte cellule epatiche sono cariche di pigmento. Le zone bianco-grigiastre, dure al taglio, presenti qua e là in superficie e nella profondità dell'organo risultano esclusivamente costituite da tessuto connettivale in avanzata fase di sclerosi, inglobante scarsi residui cellulari di elementi parenchimali carichi di pigmento e qualche accumulo di elementi connettivali giovani. In nessun punto si riesce a mettere in evidenza tessuto granulomatoso.

Milza: follicoli di aspetto normale con modesta iperplasia reticolo-endoteliale centrofollicolare; discreto grado di congestione della polpa con modesta reazione iperplastica reticolo-endoteliale: discreto grado di splenite sierosa.

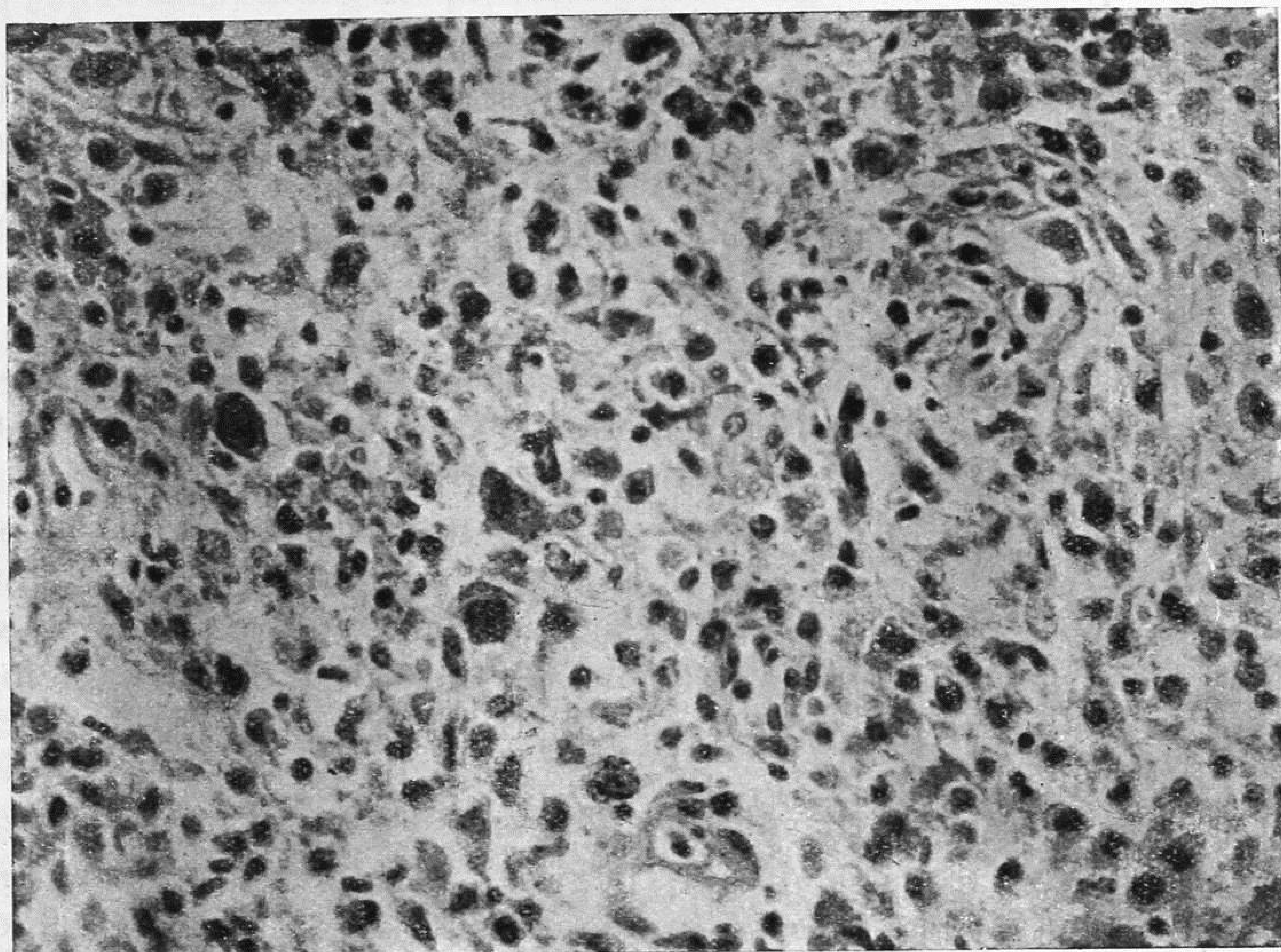
Linfoghiandole prelevate in vicinanza della massa tumorale e dell'ilo del fegato: la struttura linfoghiandolare è ben conservata in ogni punto; i follicoli ed i cordoni sono normali; solo si osserva un discreto grado di catarro dei seni con numerosi elementi endoteliali alcuni dei quali presentano segni di eritrofagocitosi (forse in rapporto alla biopsia e all'intervento?). (Perfettamente normale anche una linfoghiandola mediastinica).

Cistifellea: la parete della coleciste presenta aspetto fondamentalmente normale: solo in qualche punto della sottomucosa e tra i fasci muscolari sono presenti degli accumuli cellulari, alcuni dei quali anche granulocitici.

Duodeno e massa periduodenale: la parete duodenale non è più riconoscibile in alcun punto ed è completamente sostituita da un tessuto di aspetto variabile nei singoli punti: la zona ulcerativa superficiale è costituita da una perdita di sostanza a fondo uniformemente necrotico con scarsi residui cellulari ed è limitata da un vallo cellulare con segni di degenerazione che rendono difficile il suo studio; al di sotto altre zone con fatti necrotici si alternano a zone con accumulo di elementi linfocitari e monocitari ed anche con segni di flogosi banale, sino ad arrivare in profondità ad un tessuto compatto che in qualche punto ha aspetto di infiltrazione disordinata con ricchezza di elementi rotondocellulari, e con abbondante stroma connettivale giovane, distribuita a zaffi entro zone di connettivazione più o meno avanzata. In qualche punto, specie in vicinanza della superficie interna del duodeno, si osservano residui di tubuli ghiandolari, alcuni dei quali sezionati trasversalmente, presentano alterazioni cellulari e obliterazione del lume; i confini cellulari sono in parte scomparsi, i nuclei presentano segni avanzati di patimento, sì che l'aspetto che ne residua richiama a prima vista quello di cellule giganti multinucleate; ma trattasi di semplice impressione facilmente risolvibile con l'osservazione di analoghe formazioni meglio conservate nella loro struttura; poichè alcune di queste formazioni si trovano in vicinanza di vaste zone necrotiche, si poteva avere ad un primo esame l'impressione si potesse anche trattare di necrosi tubercolari con cellule giganti tipo Langhans; ma la necrosi non è affatto quella tubercolare, per la presenza di vasi e di connettivo argentofilo. I vasi sia nelle zone necrotiche che fuori di esse non presentano in alcun punto segni di vascolite nè infiltrazioni perivasali plasmacellulari venendo a mancare così anche gli elementi fondamentali di eventuali processi luetici. A parte queste alterazioni in vicinanza della superficie interna del duodeno e a parte queste vaste zone necrotiche, la maggior parte del tessuto che costituisce la massa pseudotumorale facente parte colla prima e anche seconda porzione duodenale, è rappresentata da un tessuto di granulazione con grande polimorfismo degli elementi, ricchezza di granulociti, di cui qualcuno eosinofilo, di linfocìti, di fibrociti, di plasmacellule e sopratutto con evidente iperplasia reticolo-endoteliale, con numerose cellule ampie, irregolari, con grossi nuclei ovali, ritorti, strozzati, multipli, di cui alcune con i tipici caratteri delle cellule di Sternberg. I preparati con impregnazione argentica documentano la larga iperplasia dello stroma reticolare (figg. 4 e 5).

Pancreas: nessuna particolare alterazione, nè fatti infiltrativi, flogistici, ecc.

Miocardio, polmoni, reni, altri tratti della mucosa duodenale, del *digiuno, ileo, colon*, comprese le *placche di Payer, mucosa gastrica, ecc.* senza alcun segno di particolari alterazioni.



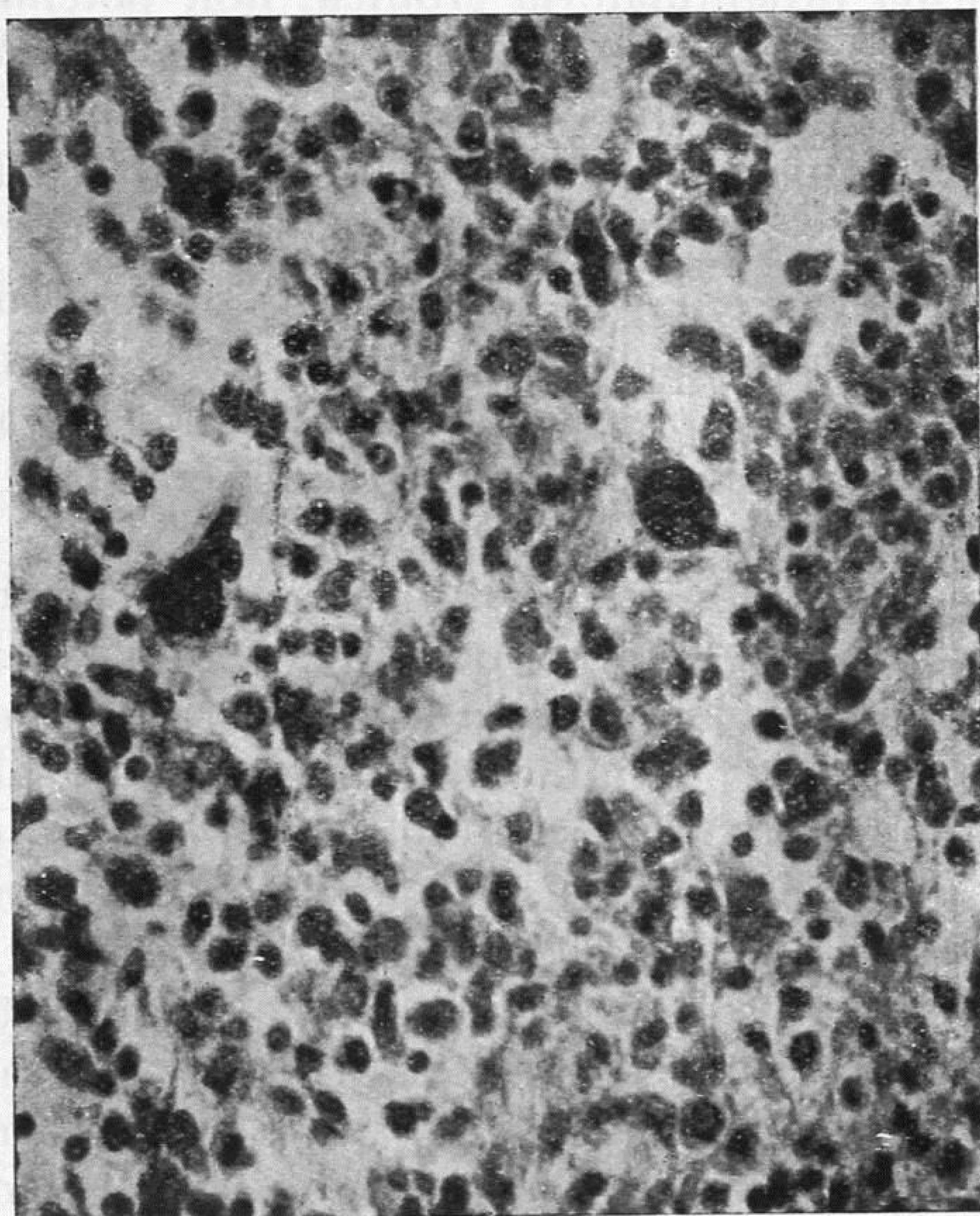


Fig. 4-5. — Massa avvolgente il duodeno: tessuto linfogranulomatoso con presenza di cellule tipo Sternberg.

Considerazioni.

Trattasi di caso di linfogranulomatosi maligna a localizzazione esclusivamente duodenale; caso atipico per la sede di localizzazione, per la sua esclusività, e cioè per la mancanza di segni di linfogranulomatosi nella milza, nel fegato, e persino nelle linfoghiandole vicine; forma di linfogranuloma duodenale a tipo neoplastiforme, con lieve perdita di sostanza a carattere ulcerativo superficiale, che per la sua sede e i suoi caratteri dava ragione di gran parte della sintomatologia clinica (ittero da ostacolato deflusso senza calcolosi) e radiologica (deformazioni del duodeno a tipo neoplastico); caso di estrema difficoltà interpretativa clinica, anatomica ed anche istologica.

Dal punto di vista clinico il caso è stato oggetto di lezione da parte del mio maestro prof. Frugoni, lezione che sarà pubblicata tra breve e cui rimando per la discussione e interpretazione diagnostica; quest'ultima non poteva essere posta con certezza nemmeno di fronte alle ripetute indagini radiologiche che documentavano deformazioni duodenali quali si possono avere per processi neoplastici del duodeno (si veda al riguardo il recente lavoro del dott. Cace, assistente radiologo nella nostra clinica).

La possibilità si trattasse di fatti flogistici periduodenitici con strozzamento del coledoco e secondaria infezione delle vie biliari, dato anche il non grave deperimento del malato, la giovane età, la integrità della funzione pancreatica, ecc., andava tenuto presente; e nella sua lezione il prof. Frugoni rimase incerto tra le due possibilità, tendendo tuttavia se non ad escludere ad ammettere come un po' meno probabile la forma neoplastica e come un po' più probabile la forma infiammatoria cronica, non potendo precisare la natura di tale eventuale processo infiammatorio, ma accennando anche alla possibilità di fatti infiammatori cronici di natura oscura, forse anche granulomatosi, con probabile secondaria infezione delle vie biliari; il tutto svolgentesi in soggetto con epatite cronica in fase ipertrofica di natura etilica.

Credo inutile fermarmi sui vari aspetti della discussione diagnostica, superflui qui ora che l'indagine istologica ha precisato la diagnosi nella sua vera natura, ma estremamente complessi quando il malato era ancora in vita; mi limito a richiamare l'attenzione che precisamente era stato pensato, anche se non ne era stata potuta fare l'affermazione recisa, anche alla possibilità di un processo linfogranulomatoso. E la difficoltà e l'incertezza erano tali, che nemmeno la biopsia praticata sul frammento del fegato asportato durante l'intervento chirurgico (suggerito non fosse altro per una coleciste-gastrostomia che servisse a drenare la bile), frammento con formazioni bianco-grigiastre in superficie che avevano fatto affermare all'operatore la loro natura neoplastica, poteva permettere un'affermazione sicura, perchè il risultato fu quello non di un processo neoplastico metastatico, ma semplicemente di un processo flogistico banale attorno ai canalicoli biliari e negli interstizi in un tessuto con i segni di un'epatite ipertrofica cronica; senza dire che il reperto operatorio aveva portato lo stesso operatore alla affermazione della diagnosi di neoplasia. Venendo a mancare il criterio istologico di metastasi epatiche, pur essendo presenti nel fegato delle formazioni interpretabili invece precisamente come metastasi neoplastiche, era logico ancora, anche di fronte all'evidenza del fatto direttamente osservato in corso di intervento, un

dubbio sulla reale natura del processo che avvolgeva il duodeno e questo dubbio persistette in noi anche dopo l'intervento operatorio, per quanto non si potesse più parlare di semplice periduodenite quale può susseguire a fatti ulcerativi banali duodenali. Condizione quest'ultima che anche in casi di recente osservazione nella nostra Clinica era risultata al tavolo anatomico poter benissimo rappresentare la base di quadri morbosi strettamente analoghi a quello presentato dal malato (v. Torrioli).

Non è tuttavia facile nè semplice ricostruire nel suo esatto significato interpretativo ogni fatto della storia clinica del malato: e particolarmente l'inizio brusco di una sindrome che ricalcava fedelmente una colica epatica da calcolosi, comparsa quasi in silenzio di sintomi premonitori e solo preceduta per breve tempo da scarsa sintomatologia soggettiva dolorosa epigastrica che poteva anche essere spiegata con l'ammissione logica di una gastrite etilica, seguita prontamente da febbre e da ittero da ritenzione; e ancor più difficilmente interpretabile era l'abbastanza lungo periodo di remissione completa di ogni sintomatologia (scomparsa per oltre un mese della febbre, dell'ittero, dei dolori; ripresa completa della capacità lavorativa, ecc.); il che poteva essere interpretato come dovuto ad una eliminazione di un eventuale calcolo ostruente con ritorno a condizioni fondamentalmente normali. La successiva ripresa di tutta la sintomatologia e il suo lungo persistere dovevano però necessariamente far pensare a una qualche condizione anatomica stabilizzata, e il reperto radiografico così nettamente significativo da far porre la diagnosi radiologica di neoplasia, convalidava questo orientamento, ma lasciava dubbiosi sulla esatta natura del processo responsabile della prima colica e inerente sintomatologia; ed era logico prospettarci se tutto non fosse riconducibile ad un processo di periduodenite o secondario ad un'ulcera duodenale o a punto di partenza dal coledoco per incuneamento di calcolo e sovrapposti processi di pericoledicite ad evoluzione progressiva iperplastica sclerosante; donde le deformazioni radiologiche duodenali, l'ittero da ritenzione, l'integrità della funzione pancreatica, la dilatazione della colecisti; la quale ultima tuttavia parlava in senso generico contro l'ammissione di fatti flogistici delle vie biliari pur non essendone, nonostante la frequenza, sintomo di assoluta necessità.

Il meccanismo patogenetico delle coliche, e sopratutto della prima colica rimane con tutto ciò, anche dopo il reperto anatomico, notevolmente oscuro. Il lungo periodo di remissione dei sintomi trova ostacolo interpretativo, quando si sia esclusa la calcolosi, difficilmente potrebbe essere spiegato se si ammette un lento progressivo processo iperplastico sclerosante flogistico comune, e ancor più difficilmente attraverso l'ammissione di una neoplasia; nel corso delle quali può pur darsi che si verifichi un miglioramento di quelli che potevano essere disturbi di canalizzazione; e ciò per l'intervento di fatti ulcerativo-necrotici; ma in tali condizioni lo stato generale del malato va notevolmente e rapidamente peggiorando, e non si ha invece un miglioramento generale tanto evidente e la ripresa persino della capacità lavorativa in pieno, come è stato invece nel nostro malato.

L'affermazione della natura linfogranulomatosa della massa avvolgente il duodeno può sino ad un certo punto darci la spiegazione anche di questo singolare contegno; perchè è precisamente possibile che si abbiano nei tessuti

linfogranulomatosi modificazioni di volume dell'organo interessato in rapporto con l'andamento clinico della forma: il che si può osservare a carico delle linfoghiandole ed anche della milza in coincidenza con il decorso della temperatura. E poichè col linfogranuloma sono compatibili periodi di spontaneo miglioramento generale, con diminuzione della temperatura, del volume degli organi interessati, ecc., è possibile che la lunga remissione tra i due periodi di malattia, ambedue accompagnati da febbre, possa esser fatta risalire a fatti di questo genere, pur essendo oscura l'intima patogenesi della prima colica che ha aperto il quadro morboso e pur dovendosi tener presenti singolari atipie, quali l'inizio brusco dello stato di malattia, la lunga remissione con completo soggettivo benessere, l'assoluta mancanza di qualsiasi altra manifestazione del processo linfogranulomatoso.

Dopo questa breve digressione di interpretazione epicritica è chiaro che solo il criterio istologico della massa avvolgente il duodeno poteva consentire un'affermazione diagnostica, anche il reperto macroscopico anatomopatologico avendo parlato a favore di una neoplasia infiltrante (*) a punto di partenza dal duodeno, non però di una forma, assai più frequente, della testa del pancreas, data la riconosciuta integrità dell'organo, per la quale deponevano anche i dati clinici (caratteri delle feci, mancanza di lipasi pancreatica in circolo, ecc.). Tuttavia anche l'esame istologico non potè risolvere prontamente e facilmente il problema; chè anzi i reperti lasciarono per lungo tempo dubbiosi diversi e valentissimi istopatologi; e a tanta maggior ragione l'incertezza interpretativa rimaneva in me che pur avevo accarezzato sin da principio l'ipotesi di un linfogranuloma. Ed infatti la sovrapposta infezione successiva alla peritonite purulenta e forse anche preesistente in parte non poteva non alterare il quadro istopatologico del tessuto neoformato; il quale d'altra parte in alcuni punti richiamava assai da vicino anche il processo neoplastico e faceva propendere verso una forma connettivale; la ricchezza del reticolo e l'iperplasia reticolo-endoteliale, avevano fatto anche pensare si potesse trattare di una di quelle forme di reticulomi la cui interpretazione e definizione riesce tante volte estremamente difficile. Tuttavia la conclusione diagnostica istologica è la seguente, e in essa sono confermato dal giudizio autorevolissimo del prof. Morpurgo che ha avuto l'estrema cortesia di esaminare accuratamente i miei preparati, e al quale rivolgo la mia più viva espressione di riconoscenza: non segni di tubercolosi, nè di lues (mancano i segni della vascolite e l'infiltrazione di plasmociti); non semplice infiammazione nè acuta nè cronica, però l'infiammazione c'è, concomitante o seguita ad altro processo flogistico (peritonite purulenta, flogosi sovrapposta a punto di partenza duodenale, ulcera necrotica, ecc.); non quadro di carcinoma, sarcoma, nè linfoma maligno (conservazione della massima parte dello stroma reticolare — preparati col Mallory e Bielschowschy — e dei vasi, mentre mancano i così detti vasi lacunari). La ricchezza del tessuto fibrocitario di granulazione, la ricchezza di linfociti, linfoblasti e di leucociti, la larga iperplasia reticolo-endoteliale, con presenza in buon numero di cellule ipertrofiche del reticolo-endotelio, di cui alcune con i tipici caratteri delle cellule di Sternberg, sono ele-

(*) Si veda nel lavoro di Antonelli la trattazione del problema della linfogranulomatosi a tipo blastomatoso.

menti che permettono l'affermazione della natura linfogranulomatosa del tessuto pseudoneoplastico.

Quindi, linfogranuloma maligno del duodeno complicato da infiammazione essudativa e da vasti fatti necrotici, con cirrosi epatica alcoolica. Nessun segno di linfogranulomatosi nel fegato, milza, linfoghiandole (anche vicine alla massa pseudoneoplastica), stomaco, rimanenti sezioni dell'intestino (compreso il tessuto linfatico intestinale), pancreas, ecc.

Caso pertanto estremamente raro per la sede *esclusivamente duodenale* del processo linfogranulomatoso (nemmeno le linfoghiandole viciniori presentavano segni di linfogranulomatosi!) varietà pseudoneoplastica, e per le sue singolarità cliniche (*), anatomiche, istologiche, e che mi risulta nel suo insieme pressochè unico in tutta la letteratura.

RIASSUNTO.

Semplice segnalazione di un caso di linfogranuloma maligno a localizzazione esclusivamente duodenale; premessi alcuni dati fondamentali d'insieme sul problema del linfogranuloma gastrointestinale, quali risultano, in maniera sintetica, dall'esame della letteratura e senza diffondersi in eccessivi dettagli e ricostruzioni interpretative epicritiche, è fatta la descrizione clinica, operatoria, anatomopatologica ed istologica del caso, che per le sue caratteristiche rappresenta un'osservazione estremamente singolare e costituisce un modesto contributo alla più estesa conoscenza dell'argomento.

BIBLIOGRAFIA.

1. Antonelli. Policlinico, Sez. Med., 32, 391, 1925.
2. Aubertin e Lévy. Journ. méd. franç., gennaio 1928.
3. Baumgartner. Virch. Arch., 290, 97, 1933.
4. Cace. Comunic. Soc. it. gastroenterologia, Roma, 1935.
5. Cataldi. Clin. med. ital., 64, 279, 1933.
6. Chène e Vanier. Gaz. Hôp., 105, I, 497, 1932.
7. Coronini. Ziegl. Beitr. Path. Anat., 80, 405, 1928.
8. Dalla Volta e Patrizi. *Linfogranulomatosi maligna*. Vallardi, 1929.
9. Drope. Virch. Arch., 259, 147, 1926.
10. Dudits. Ziegl. Beitr. Path. Anat., 92, 59, 1933.
11. Eberstadt. Frankf. Zeit. Path., 15, 79, 1914.
12. Froboese. Ziegl. Beitr. Path. Anat., 77, 363, 1927.
13. Gamna. Arch. Sc. med., 42, 1919.
14. Groot de. Frankf. Zeit. Path., 25, 283, 1921.
16. Hauch. Zentralbl. all. Path. u. path Anat., 29, 225, 1918.
17. Hayden e Appflbach. Arch. of Path., 4, 743, 1927
18. Heimann e Hatvy. Mediz. Klin., 952, 1926.

(*) Da segnalare la ripetuta negatività della cutireazione alla tubercolina!

19. Kaznelson. Wien. Arch. inn. Med., 7, 117, 1924.
20. Kopstein. Arch. Verdauungskr., 53, 41, 1933.
21. Klima. Wien. Klin. Wschr. n. 51, 1929.
22. Lange. Frankf. Zeit. Path., 31, 440, 1925.
23. Lichtenstein. Frankf. Zeit. Path., 24, 1921.
24. Marcolongo. Haematologica, 16, 811, 1935.
25. Neuber. Zentr. ges. Chir., 31, 309, 1925
26. Ogloblina. Acta Chir. Scand., 64, 23 apr. 1929.
27. Omodei-Zorini. Haematologica, 7, 385, 1926.
28. Partsch. Virch. Arch., 230, 131, 1921.
29. Ramon, Chène e Soulès. Journ. méd. fr., gennaio 1918.
30. Redwitz. Münch. med. Wschr., 1301, 1926.
31. Satta. Haematologica, 2, 407, 1921.
32. Schlagenhaufer. Virch. Arch., 227, 74, 1920.
33. Id. Centr. Allg. Path., 24, 965, 1913.
34. Scott e Formann. Med. Journ., 12, 323, 1926.
35. Steindl. Arch. klin. Chir., 1930, 110, 1924.
36. Supino. Pathologica, 24, 196, 1934.
37. Sussig. Dtsch. Ztschr. Chir., 226, 344, 1930.
38. Terplan. Virch. Arch., 237, 291, 1922.
39 Terplan. e Mittelbach. Virch. Arch., 271, 759, 1929.
40. Terplan e Wallesc. Med. Klin., 19, 1428. 1923.
41. Torrioli. Comun. Soc. it. Gastroent., Roma, 1936
42. Tschiloff. Med. Klin., 31, 1211, 1929.
43. Vasiliu. Le Sang, 3, 257, 1929.
44. Id. C. R. Soc. Biol., 94, 1311.
45. Weinberg. Zeitschr. Klin. Med., 85, 99, 1918.

II.

ISTITUTO « CARLO FORLANINI »
CLINICA DELLA TUBERCOLOSI E DELLE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: On. Prof. E. MORELLI

Nota preliminare sul potere desaminante del fegato nei tubercolotici polmonari.

(Ricerche sperimentali).

Dott. M. A. SISTI.

È nostro intento eseguire un esame sistematico delle varie espressioni funzionali del fegato in rapporto all'evoluzione della malattia tubercolare. Ma posti di fronte alle difficoltà che offrirebbe una visione complessiva dei numerosi problemi che si delineano in questo campo, abbiamo ritenuto opportuno iniziare con uno studio analitico dei singoli elementi imponendoci limiti il più possibile ristretti.

Le osservazioni che qui riportiamo possono considerarsi dei saggi preliminari dell'attività desaminante del fegato nella tubercolosi polmonare.

L'aumento dell'aminoacidemia osservata da tempo in alcune condizioni patologiche ha portato all'applicazione del metodo di carico anche per il saggio della funzione desaminante della cellula epatica. Alle vecchie prove con introduzione di aminoacidi per via orale e susseguente determinazione quantitativa nelle urine, Bufano, della scuola di Pende, ha proposto l'introduzione di 10 cc. di soluzione di glicocolla al 12 % con successiva sistematica determinazione dell'aminoacidemia.

L'Autore ha scelto la glicocolla essendo questo un aminoacido facilmente desaminizzabile nell'organismo umano, e ha suggerito la via endovenosa onde porre immediatamente il fegato di fronte a una notevole quantità di aminoacido. Infatti egli giustamente osserva che la somministrazione per via orale determina un apporto graduale per cui anche se il fegato è in difetto funzionale può riuscire a desaminare senza permettere un accumulo nel sangue.

Un soggetto sano reagisce alla prova di Bufano con un'immediata diminuzione dell'aminoacidemia a cui consegue subito dopo un aumento. Al contrario negli epatoinsufficienti le curve si presentano in modo diverso, per lo più senza l'abbassamento iniziale (fig. 1).

Nel soggetto sano la diminuzione dell'aminoacidemia in primo tempo è spiegata dal passaggio della glicocolla dal sangue nei tessuti e solo in parte

è spiegabile con l'assorbimento da parte del fegato; in seguito la glicocolla verrebbe riceduta al sangue e quindi desaminizzata dalla cellula epatica o eliminata per le urine.

A conforto di questa ipotesi si parla dell'intervento, nel primo tempo, dell'elevazione della concentrazione molecolare del sangue: col ristabilirsi dell'equilibrio osmotico gli aminoacidi passerebbero in circolo. Il fenomeno dell'assorbimento che si verifica subito dopo l'iniezione sarebbe in gran parte dovuto alle masse muscolari: mantenendo l'individuo in riposo l'intervento dell'apparato muscolare può essere notevolmente affievolito.

Con il metodo precisato noi abbiamo condotto una prima serie di ricerche.

La prova veniva eseguita al mattino a digiuno, prelevando il sangue e iniettando subito dopo 10 cc. di soluzione di glicocolla al 12 %. Il soggetto

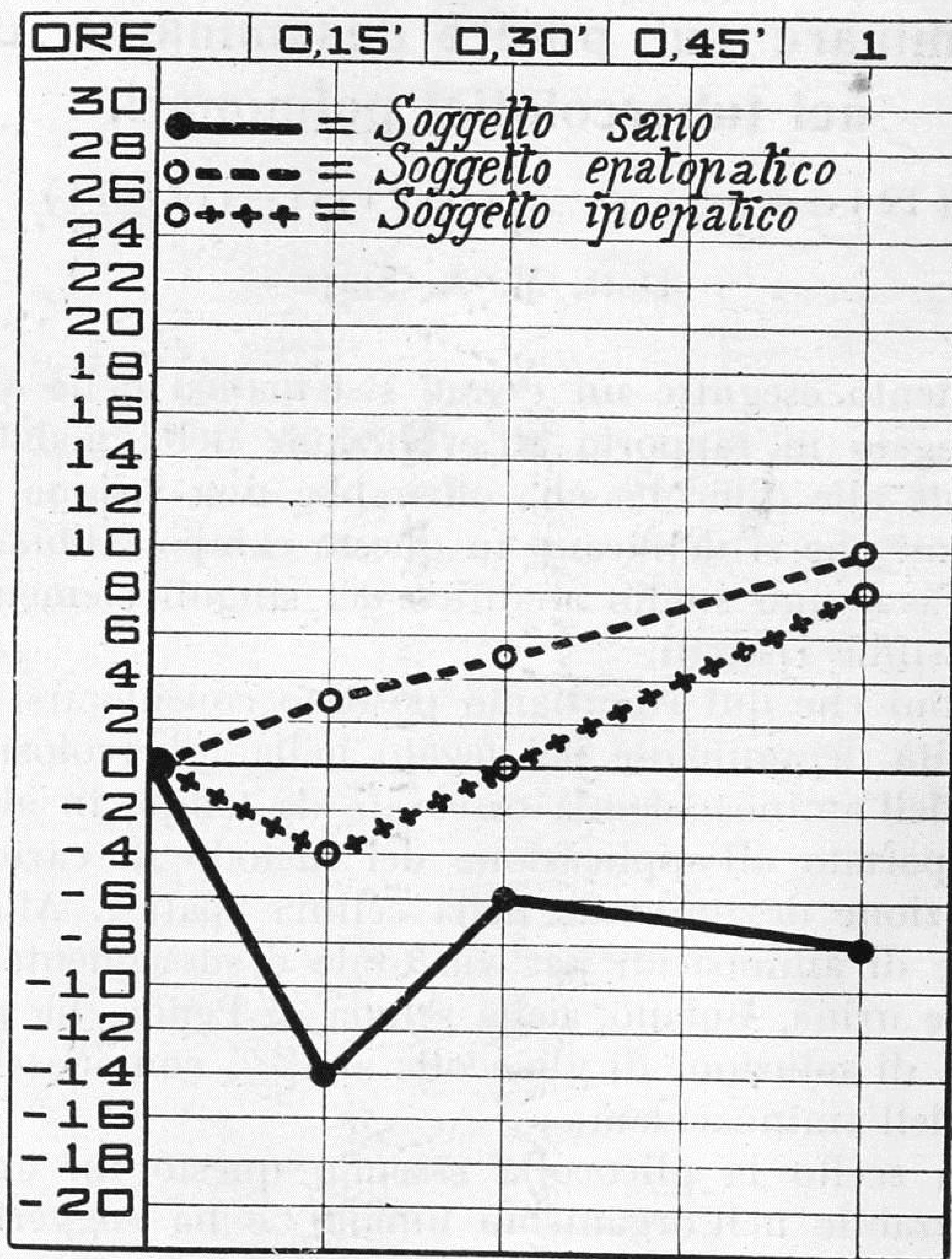


FIG. 1.

restava a letto in riposo; a distanza di un quarto d'ora, di mezz'ora e di un'ora si prelevavano altri campioni di sangue dalla vena mediana.

Il dosaggio quantitativo si eseguiva. nel sangue prelevato, col metodo di V. Slyke, previa dealbuminazione con acido tricloracetico al 20 % (parti uguali).

Si tratta di far reagire il filtrato con acido nitroso che si ottiene mescolando nitrito di sodio e acido acetico glaciale. L'ossido di azoto che si libera spontaneamente dall'acido nitroso è utilizzato in un primo tempo a scacciare l'aria dalla camera di reazione e preparare così l'apparecchio alla reazione vera e propria di decomposizione della sostanza aminica. In questo secondo

tempo della ricerca si sviluppa azoto libero con NO; quest'ultimo è facilmente assorbito da permanganato di potassio in modo che il solo azoto resta allo stato gassoso e può essere valutato in cc.

Il tempo di reazione è stato tenuto costantemente a 5' con temperatura 20-21° C; per molti campioni in esame la determinazione è stata eseguita due volte.

La ricerca è difficile, ed ogni apparecchio presenta sempre inevitabilmente qualche imperfezione che volta per volta va identificata con prove in bianco e altri controlli.

Con una tecnica scrupolosa e sopratutto immedesimandoci nell'esecuzione della ricerca, siamo riusciti ad ottenere un limite di errore minimo.

Per ora abbiamo eseguito ricerche in un numero limitato di casi e sopratutto in tubercolotici affetti da forme gravi con tossiemia, per orientarci sullo stato di funzionalità della cellula epatica in questi casi in cui il fegato pare prevalentemente compromesso.

SOGGETTI CON LESIONI GRAVI E COSPICUA TOSSIEMIA

NOME	DIAGNOSI	Temp.	Curva amino-acidem.
1) B. Mario	Broncopolmonite caseosa bilaterale . . .	38°	gr. 0.232 ‰ » 0.243 » » 0 2 2 » » 0.232 »
2) G. Anna	Lobite ulcerata D. con diffusione controlaterale	37°	» 0.269 » » 0.292 » » 0 280 » » 0.280 »
3) P. Maria	Empiema settico parapnt.	37°,3	gr. 0.278 ‰ » 0.290 » » 0.278 » » 0.280 »
4) B. Antonio	Broncopolmonite caseosa bilaterale . . .	37°,3	» 0.256 » » 0.228 » » 0.227 » » 0.260 »
5) T. Gino	Idropnt. Lesioni cavitarie	37°	» 0.223 » » 0.235 » » 0.241 » » 0.252 »
6) A. Luigi	Tbc. essudativa bilaterale	37°,2	» 0.230 » » 0.230 » » 0.236 » » 0.230 »
8) O. Giovanni	Tbc. ulcero-fibrosa bilaterale. Insufficienza renale	37°	» 0.273 » » 0 291 » » 0.240 » » 0 263 »
10) C. Giuseppe	Tbc. polm. essudativa bilaterale	37°,1	» 0.263 » » 0 285 » » 0 296 » » 0 274 »
12) C. Dino	Tbc. polm. bilat. a tipo essudativo . . .	37°	» 0.196 » » 0 224 » » 0.230 » « 0.242 »

Segue Tabella

NOME	DIAGNOSI	Temp.	Curva amino-acidem.
13) B. Tommaso	Tbc. nodulare apice destro. Broncopolmonite caseosa postemoftoica	37°,3	» 0.231 » » 0.236 » » 0 225 » » 0.233 »
15) G. Antonio	Broncopolmonite caseosa bilaterale . . .	37°	» 0.250 » » 0.272 » » 0.279 » » 0.280 »
	FORME LIEVI SENZA SINTOMI TOSSIEMICI EVIDENTI.		
7) F. Italo	Empiema parapneumot. in regressione. Buone condizioni generali	36°,8	gr. 0.225 ‰ » 0.240 » » 0.229 » » 0.225 »
9) C. Andrea	Esiti di polisierosite specifica. Fibrotorace sinistro senza lesioni tubercolari	36°,8	» 0.232 » » 0.232 » » 0 228 » » 0.249 »
11) M. Marino	Tbc. polm. essudativa D. già trattata con pnt. seguito da empiema. Guarigione dell'empiema. Pnt. S. Buone condizioni generali	37°	» 0 220 » » 0.240 » » 0.238 » » 0 224 »
14) R. Ave	Infiltrato rotondo. Pnt. spontaneo D. Buone condizioni generali	36°,8	» 0.224 » » 0.206 » » 0 229 » » 0 224 »

Lo studio del rapporto epato-tubercolare si presenta con due grandi problemi, anzitutto: quale importanza ha la funzione epatica di fronte allo stabilirsi ed al progredire della malattia? E a sua volta quest'ultima quali danni può arrecare in modo diverso al fegato?

L'osservazione di un fegato, abitualmente piccolo nei soggetti della prima combinazione morfologica di De Giovanni, ha fatto pensare ad una limitazione funzionale ed a questa si è attribuita importanza come fattore in quel complesso morfologico predisponente alla malattia tubercolare.

Fino a qual punto si debba dare importanza a questo fattore della costituzione è difficile a dirsi, certo è che nei megalosplancnici a fegato grosso l'evoluzione della malattia è di solito più torpida. Molte altre considerazioni sarebbero poi da farsi specie nei riguardi della patologia del fegato (malaria e tbc., epatiti croniche diverse e tbc.).

Brunol ha affermato addirittura che si diventa tubercolotici per insufficienza primitiva del fegato; altri hanno tentato una dimostrazione sperimentale senza dubbio ardua e difficile (Fiessinger, Prodin). Già non è facile l'impostazione stessa del problema, perchè se si orienta la ricerca nel senso di un'attività immunitaria è evidente che quest'ultima non si esaurisce nei limiti del fegato.

A prescindere da queste considerazioni patogenetiche, è certo che nella tubercolosi polmonare il fegato può secondariamente partecipare anche senza

essere sede di localizzazione specifica. Quando non si considerino le condizioni circolatorie, da eventuale difficoltà al circolo polmonare ribattentesi a valle, il fegato può partecipare alla malattia fondamentalmente per due fenomeni: l'uno rappresentato dall'eliminazione dei germi, l'altro ben più importante in rapporto alla tossiemia.

Quando i germi sono eliminati attraverso il rene o attraverso il fegato si vuole da molti Autori che i tessuti vengano ad essere danneggiati col manifestarsi a lungo andare di alterazioni degenerative epiteliali e prevalentemente vascolari. Questi AA. appoggiano la loro concezione sopratutto su osservazioni sperimentali fatte anche con altri germi. Non vi è dubbio che il bacillo di Koch venga eliminato, ma certo nella malattia tubercolare dell'uomo (come hanno dimostrato le ricerche culturali nel sangue) non vi è un passaggio continuo di germi quale può essere provocato sperimentalmente e non si può attribuire a questo solo fenomeno quella limitazione funzionale eventualmente osservabile nel rene e nel fegato. Ognuno può vedere qual maggiore parte abbia invece la tossiemia.

Vengono comunemente considerati come segni moderati di insufficienza epatica l'inappetenza, la sensazione di nausea, l'irregolarità della funzione gastro-intestinale manifestantesi con crisi diarroiche, inoltre turbe psichiche (modificazioni del carattere, pigrizia dell'attenzione, una certa diminuzione della memoria), disturbi della termoregolazione, emogenia, varicosità, manifestazioni cutanee, disturbi del ricambio idrico e sopratutto dimagramento.

Anatomicamente: a prescindere da localizzazioni specifiche, sono descritte sclerosi del tessuto interstiziale, degenerazioni e iperplasie del parenchima (Aubertin, Schönberg, Honly e Zorrey, Ascoli). Queste lesioni aspecifiche sarebbero abbastanza frequenti e, secondo Ascoli, si estenderebbero al 75 % dei casi. I caratteri anatomici sono i più vari per estensione e gravità: dal semplice rigonfiamento torbido alla degenerazione e infiltrazione grassa, alla degenerazione amiloide e alle cosidette cirrosi tubercolari. Naturalmente a questa frequenza delle lesioni anatomiche, più o meno estese, non corrisponde certo una uguale estensione del numero dei casi in cui una deficienza funzionale si possa clinicamente accertare.

Molto interessante è quindi l'indagine sistematica con mezzi di ricerca i quali ci svelino la piccola insufficienza, tenendo sempre presente, nella considerazione dei fenomeni eventualmente osservabili il fatto che noi studiamo il fegato di un particolare malato dell'apparato respiratorio e non sappiamo quanto si deve alla tubercolosi per sè e alla lesione anatomica polmonare in senso generale, quanto alla febbre e alla tossiemia.

La prova aminoacidemica nella tubercolosi polmonare è stata eseguita per la prima volta con una certa estensione negli Ospedali di Napoli dal Fucci. Egli ha diviso i suoi settantatrè casi in due gruppi: il primo comprendente le forme produttive assieme alle forme iniziali, il secondo raggruppante tutte le forme essudative più o meno estese con o senza fatti ulcerativi. Anzitutto egli ha trovato notevoli oscillazioni nei valori a digiuno e tali da non permettere di per sè alcuna considerazione; per questo dà valore soltanto all'andamento della curva considerando come fisiologica la linea che scende subito dopo l'iniezione della glicocolla al disotto del valore a digiuno, per risalire poi a valori superiori sia dopo mezz'ora che dopo un'ora.

I risultati ottenuti dal Fucci non si possono certo schematizzare perchè quasi ogni malato presenta non solo un diverso valore a digiuno, ma una curva sua propria; comunque quest'autore raggruppando un certo numero di casi, dallo studio delle curve viene alla conclusione che negli ammalati affetti da forme fibrose iniziali lievi la prova aminoacidemica riesce normale. Nei casi invece di broncoalveolite bilaterale, più o meno diffusa, con condizioni generali scadenti, con costante stato febbrile, la funzione appare intaccata nel senso di una ipofunzione.

*
**

Per le nostre ricerche, data la limitazione del numero dei casi non possiamo avere la pretesa di delineare dei particolari atteggiamenti della funzione desaminante del fegato a seconda dei soggetti e delle relative condizioni

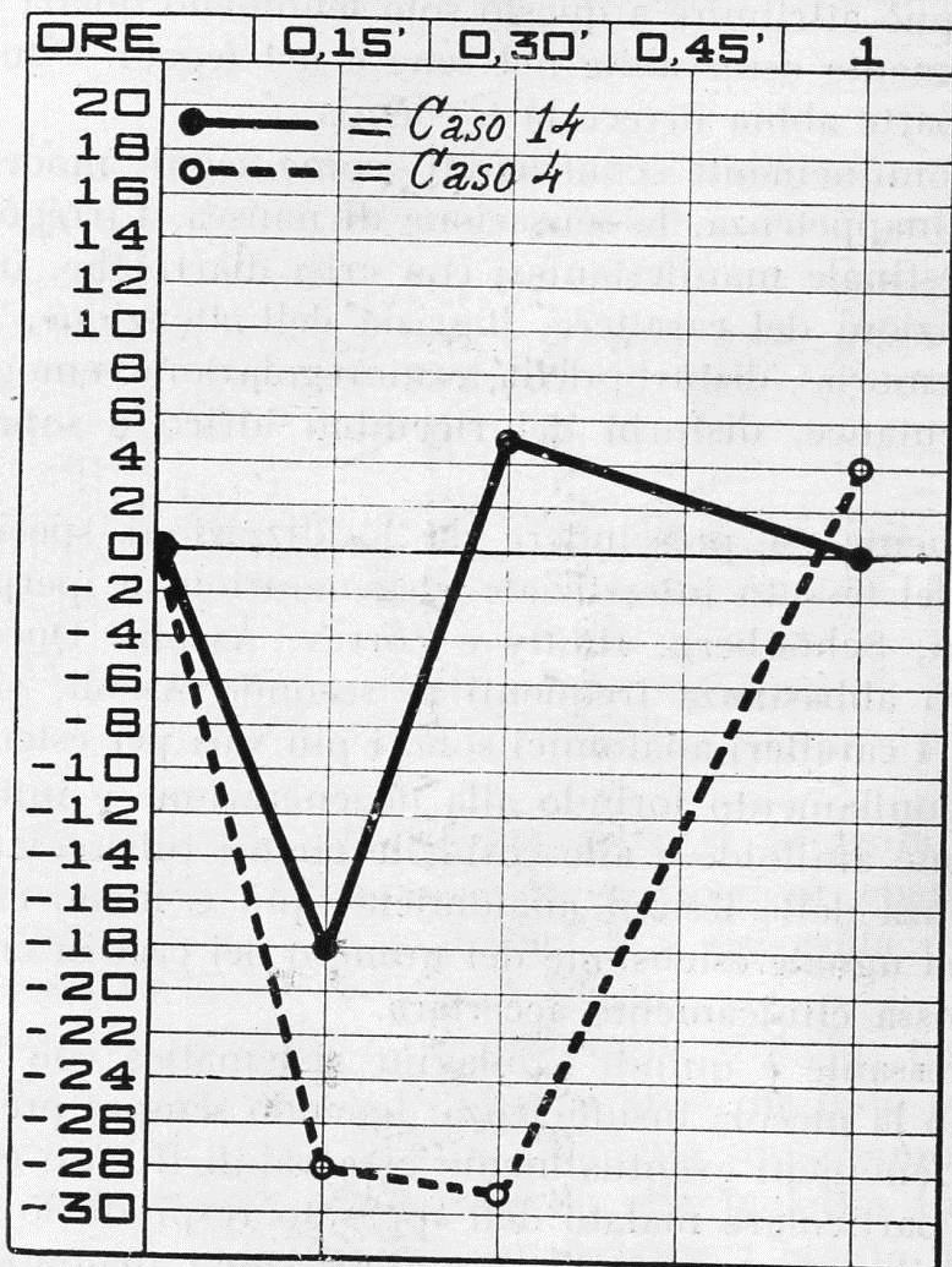


FIG. 2.

polmonari, tuttavia ci sembra ovvio fare qualche rilievo particolare osservando l'andamento delle curve gasometriche.

Tenendo conto fondamentalmente dei risultati delle ricerche di Bufano dal punto di vista generale e di quelle di Fucci dal punto di vista particolare della tubercolosi del polmone, ci appare possibile suddividere l'insieme delle nostre curve in due gruppi: quelle in cui all'iniezione di glicocolla segue un aumento più o meno marcato dei valori aminoacidemici e quello invece in cui, con un contegno più simile e più vicino alla norma, sussegue invece una diminuzione.

Diremo subito che questi ultimi casi sono assai pochi; due in tutto: il primo (caso 4) soggetto fortemente tossiemico per bronco-polmonite caseosa

bilaterale e il secondo invece (caso 14) con una forma tubercolare incipiente. (Fig. 2).

Basta la semplice esposizione diagnostica per dimostrare come non sia possibile, almeno per questo tipo di curve che più si ravvicinano al normale, trarre una qualche conclusione che possa mettere in relazione il risultato della prova con lo stato polmonare e con lo stato tossiemico.

Per gli altri soggetti con aumento iniziale della curva, è opportuno tener conto particolarmente dei casi 5, 12, 15 in cui tutta la curva ha un an-

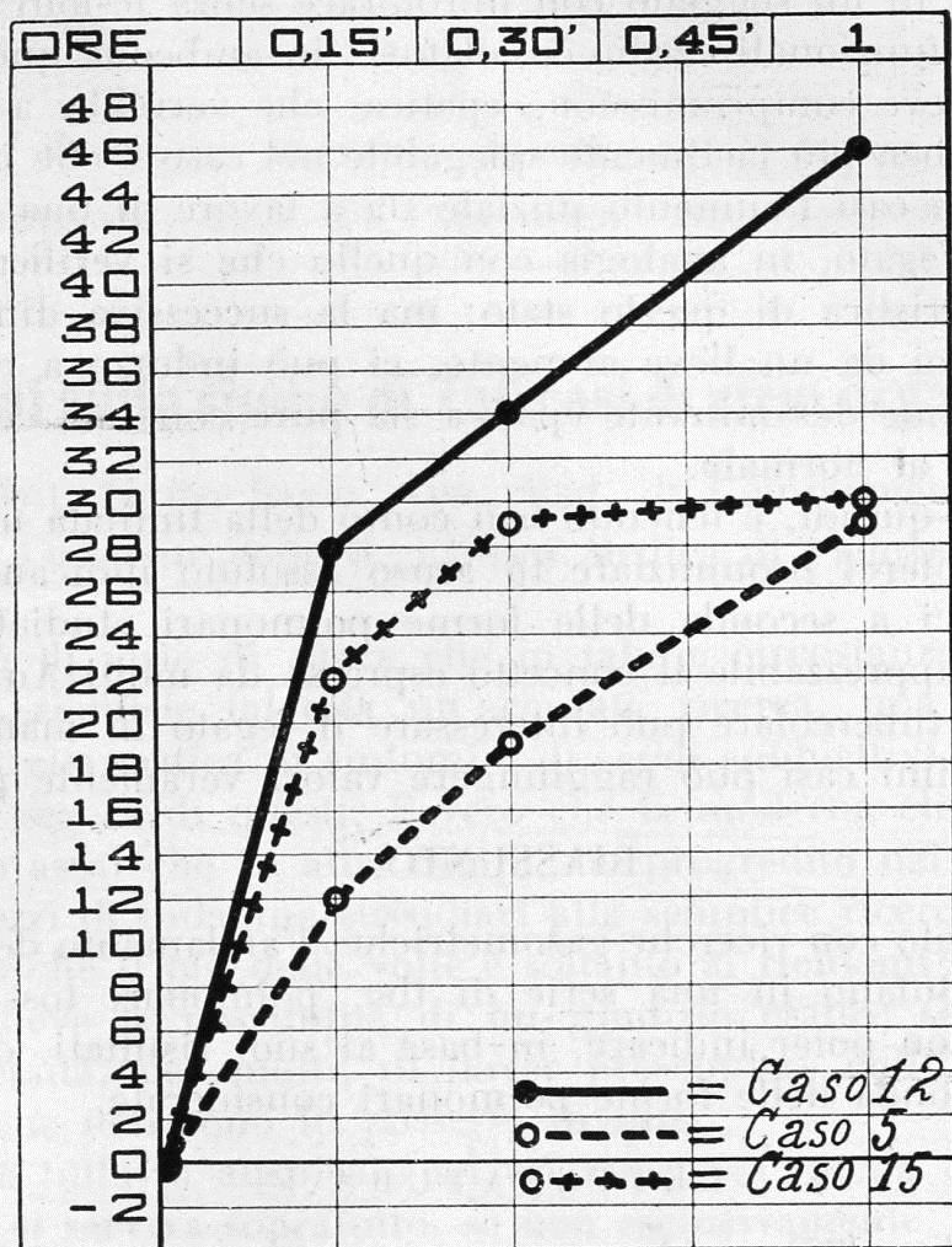


Fig. 3.

damento ascendente più o meno marcato, in tutto analogo a quello che Bufano e Fucci hanno chiamato epatopatico (fig. 3). È da notare che tutti e tre questi ammalati presentavano al momento dell'esame una sintomatologia tossiemica spiccata, in quanto nel primo era legata all'insorgenza di un versamento parapneumotoracico con reazione altamente febbrile, nel secondo a una broncopolmonite caseosa bilaterale di epoca piuttosto recente, mentre nel terzo si trattava di un soggetto portatore di lesioni caseose polmonari con localizzazione specifica intestinale datante da circa due anni.

Pur rilevando che questi soggetti non presentavano una particolare sintomatologia clinica epatica, tuttavia ci sembra poter ammettere una certa compromissione del fegato, per lo meno da un punto di vista di un iperlavoro superiore alle possibilità dell'organo, in relazione sia all'elaborazione dei veleni tubercolari circolanti sia ai prodotti di disintegrazione proteica a livello dei territori polmonari malati, in modo da poter, in certa qual maniera, renderci ragione della particolarità nettamente patologica della curva aminoacidemica.

Nei restanti soggetti di questo gruppo vi è dunque da mettere in rilievo la costanza dell'aumento iniziale dell'aminoacidemia, all'infuori però dei casi 6 e 9 nei quali nel periodo iniziale, non si osserva modificazione del valore aminoacidemico, e in cui inoltre, nel primo, la curva decorre quasi rettilinea in analogia con uno dei tipi riscontrati da Fucci nella tubercolosi fibrotica, mentre invece il nostro soggetto è portatore di gravi lesioni essudative bilaterali, e nel secondo si ha un andamento successivo della curva che arieggia a quella del tipo ipoepatico di Bufano e di uno dei due tipi epatici di Fucci, trattandosi di un soggetto con fibrotorace senza lesioni polmonari ma solo con disturbi funzionali cardio-circolatori: in ambedue questi casi si può ammettere una lieve compromissione epatica, che verrebbe a corroborare il dato diagnostico, ben più facilmente spiegabile nel caso 6 che non nel caso 9.

Per gli ultimi casi l'aumento iniziale sta a favore di una possibile compromissione del fegato, in analogia con quello che si verifica per la curva di Bufano caratteristica di questo stato; ma la successiva diminuzione non sempre seguita poi da un lieve aumento, ci può indurre a ritenere ancora efficiente la funzione desaminante epatica sia pure con una certa alterazione di tempo rispetto al normale.

Sintetizzando quindi, e tenendo ben conto della limitata nostra casistica, non riteniamo poterci pronunziare in senso assoluto indicando dei tipi di curve caratteristici a seconda delle forme polmonari studiate: tuttavia si rende ancor più apprezzabile il concetto espresso da molti Autori che l'affezione polmonare tubercolare può interessare il fegato in maniera indiretta, ma solo in rarissimi casi può raggiungere valori veramente patologici.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato con ricerche gasometriche, l'andamento della curva aminoacidemica di Bufano in una serie di tbc. polmonari tossiemici e non, concludendo di non poter indicare, in base ai suoi risultati, delle curve caratteristiche a seconda delle forme polmonari considerate.

LETTERATURA.

ALZONA. Minerva Medica, 1932, n. 14.

BUFANO. *Il comportamento della aminoacidemia dopo iniezione endovenosa di glicocolla.* Riv. Clin. Med., 1928, II.

ID. *Sull'utilità della mia curva aminoacidemica nella semeiotica funzionale del fegato.* Policlinico, Sez. Med., n. 9, 1935.

ID. *Lo stato attuale della semeiotica funzionale del fegato.* Arch. per lo Studio della Fisiopat. e Clin. del ricambio, III, 1935.

DE FLORA. Riforma Medica, 1931, n. 31.

DOMINICI. Minerva Medica, 1933, n. 8.

FIESSINGER. *Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie.* Masson, 1934, Parigi.

FUCCI. *La funzionalità epatica nelle malattie dell'apparecchio respiratorio indagata mediante la prova aminoacidemica.* Clin. Med. Ital., 1933.

LAZZARO. Arch. Fisiopat. e Clinica del ricambio, 1934.

LAZZARO e MAROTTA. *Prove di funzionalità epatica con carico di aminoacidi.* Policlinico, Sez. Medica, n. 6, 1935.

MATTHEW. *Chimica fisiologica.* Milano, 1932.

RONDONI. *Biochimica.* U.T.E.T., Torino, 1934.

V. SLYKE e HILLER. J. Biol. Chem., 102-499, 1933.

V. SLYKE e KUGEL. Ibid., 102-489, 1933.

V. SLYKE e MEYER. Ibid., 16-197-213-231, 1913.

III.

OSPEDALE MILITARE PRINCIPALE DI FIRENZE
Direttore: Prof. F. PELLEGRINI, Ten. Col. Med.

Considerazioni sullo studio di 750 casi di vizio organico di cuore.

DOTT. GUIDO BASSI, Ten. Med. di Complemento
Assistente della R. Clinica Medica di Padova.

La diagnosi di vizio di cuore che in talune circostanze non riveste alcuna difficoltà, richiede talvolta un'accurata ricerca, una delicata valutazione, ed una stretta critica di sintomi e di segni subbiettivi ed obbiettivi, ed un'analisi assai severa di questi. È vero che la moderna clinica, per quanto in questo meno assai che in altri campi, ha progredito nel senso di fornire al diagnosta mezzi di indagine sussidiarî alla semplice ricerca obbiettiva, ma non è men vero che il più delle volte è soltanto ai richiami classici della patologia che si deve la possibilità di un giudizio esatto; senza dimenticare inoltre, la necessità, per molti, di dover prescindere dall'uso di strumenti ed apparecchi che non sono in possesso di tutti.

Non è male tuttavia auspicare ad un ritorno a quella « forma mentis » del medico che si serviva sopratutto, se non esclusivamente, dei propri mezzi per giungere ad una diagnosi, non fosse altro per una giusta reazione alla schiavitù che per molti individui e per molte scuole rappresenta, nello studio dei malati, il surrogato dell'indagine clinica sotto forma di un eccessivo e sistematico impiego dei mezzi d'indagine strumentale e di laboratorio. Mi è grato qui ricordare quanto il mio maestro prof. Gasbarrini, ha ripetutamente affermato, riportando, anzi, alcune delle parole con le quali, il giorno della sua assunzione alla Cattedra di Clinica Medica, tracciava il programma ideale ed effettivo dell'opera che lo attendeva: « L'esperienza insegna che molti giovani, preparati ottimamente per lunghi anni nei laboratori, finiscono per usare una logica che è insita nel cimento sperimentale e non riescono buoni investigatori clinici, avendo smarrito il binario della esatta valutazione e coordinazione dei fenomeni ».

I dati raccolti nel presente lavoro si riferiscono a 750 casi di vizio organico di cuore raccolti su un materiale di circa 15.000 militari (dai 20 ai 25 anni d'età) visitati nel Rep. Osservazione dell'Ospedale Militare di Firenze dal maggio 1935 al settembre 1936.

Essi rappresentando il 5 % del totale dei soggetti osservati, e se si tiene conto che molti di questi erano affetti da infermità varie (come difetto di accomodazione visiva, malformazioni dei piedi, malattie cutanee, ecc.) al di fuori del reale ambito della patologia, è facile assegnare ai vizi cardiaci una reale, grandissima importanza statistica nell'ambito delle affezioni.

La semplice constatazione di questa percentuale, costituisce, già di per sè, argomento di studio, e suggerisce induzioni assai serie, sfocianti a conclusioni del massimo interesse medico e sociale.

Moltissimi dei soggetti osservati, ignoravano di essere portatori di un vizio di cuore (la gran parte di essi si sottoponeva per la prima volta ad una visita medica); pochi accusavano disturbi subbiettivi legati alla cardiopatia, tantochè la quasi totalità di essi attendeva a lavori anche faticosi quali, ad es. quelli dei campi.

Molti, provenienti da regioni collinose o decisamente montane, interrogati in maniera specifica circa l'insorgenza di dispnea da sforzo nel cammino in salita, hanno risposto negativamente. Alcuni, pochi però, hanno accusato palpitazione di cuore e difficoltà di respiro durante la corsa.

Non ostante la mancanza di una sintomatologia subiettiva, (che pure dovrebbe costituire un criterio probativo per l'esistenza di un vizio cardiaco), non possiamo non considerare attentamente il fatto che i soggetti in esame sono candidati, prima o poi, a risentire dannosamente per sè e per il lavoro a cui attendono, gli effetti della cardiopatia. Il particolare campo in cui questi studi sono stati condotti, spiega l'apparente buono stato di salute dei pazienti. A questi è sfuggito, in genere, l'esordio della malattia, vuoi per la benignità della forma infettiva inizialmente responsabile del processo o, come accade ancor più spesso per la mancanza (anche clinicamente apprezzabile) di una vera causa morbosa individuabile ignorata pertanto, dagli stessi pazienti.

Il decorso, poi, con l'evoluzione priva di disturbi soggettivi rilevanti, non li ha spinti a consultare il medico, al quale essi faranno probabilmente ricorso, soltanto quando i disturbi stessi siano divenuti evidenti, conclamati e, sopratutto, molesti. E ciò, è quanto si verifica spesso nella pratica medica, e non soltanto per le malattie del cuore.

Nella fattispecie del presente studio, compiuto su individui condotti all'esame clinico da un imprescindibile obbligo, si è potuta quindi svelare l'esistenza di un male che, in caso contrario, sarebbe con ogni probabilità rimasto latente fino alla comparsa dei primi segni di scompenso. Ciò, rende ragione del diverso aspetto fra i casi qui descritti e quelli di comune osservazione in Cliniche ed Ospedali civili, ai quali Istituti il cardiaco chiede ricovero o fa comunque ricorso, soltanto qualora si senta incapace di attendere proficuamente al proprio lavoro. Il che varia a seconda della gravità e della natura del vizio, del genere di occupazioni, della maggiore o minore sensibilità e resistenza individuale, essendo tuttavia evidente che l'espletamento di opere gravose o di faticose mansioni, non può non danneggiare notevolmente il muscolo cardiaco durante tutta la fase di compenso della cardiopatia: la quale evolve, fatalmente, anche se non sia tradita da disturbi subbiettivi, come nella maggioranza dei nostri casi.

A tali disturbi dovrebbe quindi essere riconosciuto, più che un significato diagnostico, un valore prognostico, quale preannunzio della fase di scompenso.

Una seconda ragione di diversità è insita nella differenza fra l'età dei nostri e dei comuni infermi. Questi ultimi, in genere, presentano età varia; assai spesso sono non più giovani; in essi, il vizio di cuore può datare da molti anni, durante i quali il miocardio ha dovuto soddisfare le richieste funzionali imposte da lavori non di rado pesanti, oltrechè sostenere lo sforzo riferibile alle mutate condizioni emodinamiche. I nostri, per la loro età (giovane e pressochè uniforme in tutti i soggetti), per l'identità di osservazione e dei saggi a cui sono stati sottoposti, per la relativamente breve distanza di tempo dall'avvento del vizio, rappresentano un'ottima materia di studio, dal quale possono trarsi conclusioni assai più sicure di quelle suggerite da esami compiuti su cardiaci dei due sessi e di varia età.

La questione delle malattie organiche del cuore, non è stata ancora fronteggiata, fra di noi, come effettivamente merita, e come si sta facendo, non soltanto da oggi, in molti paesi, specie nel settentrione dell'Europa, e nell'America del Nord. Quest'ultima Nazione ha creato, per la lotta contro le cardiopatie, l'organismo forse il più completo di quanti ne esistano anche in altri stati (Germania, ove dal 1927 sono sorti ospedali specializzati in cui, oltre il ricovero, i cardiaci ricevono assistenza ambulatoria e certificati veri e propri di malattia; Inghilterra). Inizialmente unito all'Associazione per la lotta contro la tubercolosi, tale Istituto fu in seguito elevato a dignità autonoma e funziona ora a mezzo di numerosi organismi di ricerca e, nei limiti del possibile, di prevenzione. Studi ed indagini vengono infatti di continuo condotti specie nel campo della statistica (su grande numero di soggetti), principalmente nei centri molto abitati, nelle scuole elementari, ecc., nonchè sull'osservazione di individui ricoverati in Ospedali generici o specializzati, e sul materiale di autopsia. La profilassi, parallelamente condotta, si riferisce da un lato al risanamento igienico delle abitazioni, dei quartieri, ecc. (il reumatismo articolare acuto viene infatti considerato quasi esclusivo appannaggio delle classi povere e dei lavoratori da Miller, Benjamin, Davies e Weiss, ecc.) dall'altro, a mo' d'esempio, alla cura di soggetti predisposti per l'esistenza di foci dentari, e tonsillari, ai quali gli AA. Americani annettono in genere una grande importanza nell'etiologia delle malattie di cuore.

Esistono inoltre, negli Stati Uniti, scuole speciali per bambini cardiaci, case per convalescenti, ed uffici di collocamento per ammalati di cuore (Conner). Tali provvidenze trovano la loro ragion d'essere nel fatto che nell'America del Nord le malattie di cuore sono oggi, riguardate come la causa più frequente di morte, nonchè la sorgente di molte infermità inabilitanti (Burwell).

Allo stesso scopo, per consentire cioè il più a lungo possibile una buona attività funzionale in individui già affetti da cardiopatia, sono stati proposti in altre regioni (Australia) contratti speciali fra datori di lavoro ed operai, i quali dovrebbero venire sottoposti solo a fatiche compatibili con le loro possibilità fisiche e lavorative, ed adeguatamente compensati (Mc Donald).

Se queste ultime provvidenze sono meritevoli di considerazione e degne di applicazione, certamente più importanti sono tuttavia le ricerche condotte nello studio etiologico delle cardiopatie, in quanto possono portare alla messa in opera di efficaci mezzi profilattici, specie nei riguardi del reumatismo articolare acuto.

L'esclusiva importanza di questa infezione nella genesi delle cardiopatie ammessa una volta quasi dogmaticamente, è ancora oggi sostenuta sulla base

di numerose osservazioni; ed anche se moltissime altre malattie sono state giudicate etiologicamente responsabilii, si è dovuto riconoscere ad esse più un valore di curiosità o, comunque, accessorio di fronte alla grandissima frequenza della malattia reumatica.

Processi infettivi o tossici di varia natura, micotici, neoplastici, granulomatosi, parassitari, ecc. possono indurre lesioni organiche o disturbi funzionali a carico del cuore, ma è pur sempre all'infezione reumatica che spetta il ruolo patogeno principale nel determinismo dei vizi organici del cuore, e quindi di tutte le conseguenze ad essi riferibili.

Le altre cause morbose capaci di determinare lesioni delle valvole cardiache, hanno un'importanza minore per la loro minore frequenza; le affezioni del cuore al difuori dei vizi valvolari, costituiscono una sorgente meno temibile di malattie sia per l'età in cui si instaurano, sia per i mezzi relativamente più abbondanti e sicuri con cui possono essere combattute, sia in quanto rappresentano il più delle volte l'appannaggio di un'età nella quale tutti gli organi vanno fatalmente soggetti a disturbi funzionali, ed offrono comunque un minor rendimento.

Il vizio di cuore, invece, riassume in sè tutte le peggiori caratteristiche della malattia cronica, ad evoluzione progressiva, con decorso che lasciato a sè risulta il più spesso incontrollabile.

Infatti, oltre all'importanza nell'ordine della frequenza che va riconosciuto al reumatismo quale fattore genetico di vizi cardiaci, a tale infezione si attribuisce anche un'azione sul miocardio, dovuta alle note localizzazioni del virus a livello delle fibre muscolari, realizzante il quadro ugualmente noto, e per la prima volta descritto dall'Aschoff.

Lesione reumatica miocardica ad evoluzione progressiva, e sforzo della fibra muscolare cardiaca di fronte alle mutate condizioni emodinamiche, consentono quel particolare stato funzionale del cuore noto come compenso, soltanto fino a che le lesioni stesse o lo sforzo continuato, non abbiano indotto l'incapacità del muscolo alla propria funzione.

Di qui l'importanza fondamentale di tale infezione nel quadro delle cardiopatie valvolari, anche se, come io credo e cercherò di provare in altra sede, allo stato di scompenso possa forse più facilmente condurre la somma delle fatiche e degli sforzi a cui il cardiaco si sottopone, piuttosto che la localizzazione reumatica al miocardio.

Senza volere con questo, per altro, negare la somma importanza del reumatismo articolare acuto nella genesi delle cardiopatie organiche.

I dati statistici, infatti, parlano in tale senso.

In America, al 35 % dei vizi valvolari viene riconosciuta un'origine reumatica; al 50 % nello stato di New York (Conner), secondo altri cifre ancor maggiori, fino al 74 % (Sehan, Shapiro e Hilbert); 22 % nella Virginia, 40 % nel Massachusetts (Wood, Kimbrough e Jones).

Morquio, nell'anamnesi di 1000 bambini cardiaci, ha trovato il reumatismo nel 99 %.

Perla, su 401 lesione valvolare, ne trova il 49,8 % di genesi reumatica.

Su 5215 autopsie Davis e Weiss hanno constatato l'esistenza di malattia reumatica nel 9 %, percentuale che si avvicina assai da presso a quella del cancro (10 %), dimostrando tutta l'importanza, anche sociale, delle cardiopatie.

Newmann, medico dell'Healtz Ministry, asserisce che al di sotto dei 40 anni la grande maggioranza delle malattie di cuore è imputabile al reumatismo, e che nel 1926 non meno di 85.000 morti negli Stati Uniti avvennero per affezioni di cuore e di circolo. Lo stesso A. ammette che la malattia reumatica sia responsabile della cardiopatia nel 90 % dei soggetti sotto i 10 anni, nell'80 % fino ai 20 anni, e nel 40-60 % dai 20 ai 40 anni.

Su 330 casi di morti per malattie di cuore, Willins ha trovato il 28 % di endocarditi valvolari; il 34 % han riscontrato Davis e Weiss; più del 50 % di 160 soggetti deceduti per cardiopatia valvolare ha osservato Scheidel.

Su 100 decessi, il Comitato della Pubblica Salute in Germania attribuisce la causa mortis alla tubercolosi nel 9,9 %, al cancro nell'11,8 %, alle malattie di cuore nel 12,5 %.

La febbre reumatica causerebbe la morte di un quinto (1/5) dei soggetti che decedono per cardiopatia, e di un quarto (1/4) sulla cifra totale dei decessi in istituti opedalieri (Halsey).

E la citazione potrebbe ancora continuare se le cifre finora citate non fossero di per sè sufficienti a dimostrare l'enorme importanza del reumatismo articolare acuto nella genesi delle cardiopatie.

Va tuttavia ricordato come il concetto di infezione reumatica debba essere oggi inquadrato diversamente dalle classiche concezioni, riguardo all'inizio, all'evoluzione, alla sintomatologia del morbo che non di rado passa affatto inosservato, può presentarsi sotto aspetti divergenti dal quadro dato come tipico, e può restare a lungo latente, determinando tuttavia, le lesioni endocardiche, responsabili, a loro volta, del vizio cardiaco.

Le descrizioni di casi atipici di reumatismo articolare vanno facendosi frequenti al punto che diviene impossibile citare tutti gli AA. che affermano essere tale infezione più una malattia del cuore che delle articolazioni (Besançon e Weil, Longcope, Boas e Scwartz, Morquio, Bruns, Laubry, Walzer e Lenègue, Bernard, Celice e Jonesco, Faure, Beaulieu e Barbé, ecc.). Basti. pertanto, ricordare che alcune volte il reumatismo si manifesta ed evolve come una malattia a decorso tumultuoso che può essere scambiata, ad es. con una leucemia acuta, con uno stato setticemico, ecc.

In altri casi (e sono quelli che maggiormente interessano), la scarsa sintomatologia, la fugacità delle artropatie, la coesistenza di affezioni diverse come processi broncopolmonari, anginosi, ecc. tendono a deviare il concetto diagnostico, e sopratutto a non far porre in azione un'energica terapia salicilica.

In altri, infine, l'infezione rimane per tutto il suo decorso (che può essere anche assai lungo) allo stato di completa latenza, rivelandosi solo in secondo tempo con l'endocardite ed i suoi esiti valvolari, o quale constatazione autoptica.

Specie gli AA. Francesi hanno richiamato l'attenzione su stati patologici che, apparentemente benigni, vanno tuttavia energicamente fronteggiati quando si manifestino, fra l'altro, con tachicardia, dolori precordiali, cefalee, sudorazione e disturbi digestivi che possono durare per settimane, e sono assai benignamente influenzati dal trattamento salicilico.

Gli Americani tendono ad assegnare, piuttosto, la maggiore responsabilità a stati settici tonsillari quale punto di entrata del visrus reumatico, rivolgendo ogni cura alla rimozione di foci dalle tonsille, e dai denti. A que-

sto proposito sono state condotte anche interessanti ricerche sperimentali, che tenderebbero a dimostrare un'azione specifica, sull'endocardio dei conigli ad opera dei germi provenienti da foci infiammatori di individui affetti da cardiopatia, e non, invece, da quelli il cui cuore appariva indenne (Haven). Nelle ricerche istobatteriologiche sulle tonsille di oltre 40 bambini operati, furono trovati numerosi germi mentre su 13 di tali soggetti che presentavano endocardite, si notò scomparsa dei segni cardiaci, e della forma settica o reumatica (Curtius, Dicker, Wirth).

L'importanza dei foci tonsillari nella genesi, reumatica o meno, dei vizi di cuore, viene affermata anche in altro senso, e cioè da alcuni come condizione generale debilitante l'organismo e, quindi, favorente l'insediarsi di altre affezioni (Bruns).

Specie nei giovani e nei bambini tale patogenesi sarebbe facile a riscontrarsi: nel 41 % di piccoli PP. di malattia di cuore, secondo il Sutton, il quale avrebbe inoltre trovato facile associazione del deficit tonsillare con storia di pregresso reumatismo. Sappiamo, per altro, da numerose attestazioni, che questa può assolutamente mancare in soggetti sicuramente affetti da vizio di origine reumatica, nel quale caso si vuole che l'infezione si localizzi primitivamente od esclusivamente all'endocardio, potendo restare latente o fare addirittura difetto la manifestazione articolare (Longcope).

Tutte queste considerazioni da un lato attestano la grande importanza che ancora oggi va realmente riconosciuta all'infezione reumatica nell'azione determinante del vizio di cuore, dall'altro ne diminuiscono notevolmente l'importanza diagnostica, per così dire, poichè denunciano la possibile esistenza, in molti casi, di lesioni endocardiche che si possono sospettare dovute al reumatismo articolare acuto, del quale, tuttavia, ha fatto difetto una delle manifestazioni più importanti, quale per l'appunto è quella della lesione articolare.

In altri termini, se la nozione di un pregresso stato reumatico è condizione probatoria per l'esistenza di un vizio organico di cuore, la negatività dell'anamnesi a tale riguardo non deve a priori farne scartare la possibilità, sapendosi come frequente sia l'evoluzione subdola di un reumatismo, e come questa malattia rappresenti una delle più frequenti cause di malattia di cuore, sia latente o manifesto il suo decorso.

Altre etiologie, infatti, sono più discusse e, sopratutto, assai più rare nella frequenza con cui si manifestano responsabili di cardiopatie (nel senso di vizi organici).

Vi sono infatti molte malattie che colpiscono il miocardio e rispettano totalmente o quasi affatto l'endocardio. Così dicasi per scarlattina e difterite (Richter), per l'infezione grippale (Andrews e Oppenheimer, che richiama l'attenzione sul particolare andamento di queste forme in tutto e per tutto simile a quello dell'endocardite da *streptococcus viridans*), per la trichinosi (Zoller), per l'echinococcosi (Dobrotin), per la tripanosomiasi americana (Chagas); per le forme neoplastiche (26 casi di sarcoma del cuore raccolti da vari AA. e riferiti da Matras che riporta un caso personale con reperto clinico di stenosi mitralica), per le forme traumatiche (Adam), per associazioni morbose varie, come endocardite ad andamento lento, con uno stato manifesto di sifilide aortica (Cade). In questi ultimi tempi l'attenzione degli studiosi è stata richiamata sull'importanza della tubercolosi nel determinare

quadri cardiaci: la conclusione degli studi e delle ricerche è però tale da fare dubitare di una reale importanza etiopatogenetica del bacillo di Koch sulle malattie di cuore, per quanto non si possa disconoscere che in non pochi casi si sono riscontrate lesioni di vario tipo e più o meno manifeste a carico. specie, del miocardio.

La forma di endocardite tubercolare è una rarità (Pic e Morenas, Stepko. Romano, ecc.) più comuni sono, come abbiamo detto, le localizzazioni miocardiche, le quali però, secondo qualche AA. sono da riportare più spesso a disturbi trofici o di nutrizione del miocardio, che ad un vero e proprio stato di infiammazione dovuto alla tubercolosi (Stepko). Ciò non ostante l'importanza di questa malattia rimane notevole, ed è attestata da numerose ricerche, comprovanti però sempre più l'esistenza di reazioni miocardiche. che di vere endocarditi (Gallavardin e Gravier, Stoicesco e Babés, Lenoble. Mayer, e Oberling, ecc.).

Un ulteriore argomento degno d'interesse si riferisce alla mutevolezza della sintomatologia fisica dei vizi cardiaci, ed è insito nella natura dei principali fra i segni di questi, e, in particolar modo, del soffio o rumore che caratterizza ciascuno di essi. Il particolare momento genetico-meccanico che presiede alla genesi dei soffi, offre una grande variabilità, in primis nei riguardi del potere contrattile del miocardio, onde la necessità di un'acuta ed esatta valutazione di questo fattore nel giudizio diagnostico definitivo di un vizio valvolare, qualora la diagnosi debba essere impostata sull'analisi del soffio e delle sue qualità. Da ciò l'utilità di uno studio sistematico in soggetti perfettamente compensati, il più possibile sofferenti da un eguale periodo di tempo, aventi la stessa età, le medesime occupazioni, ed il viscere indenne dagli esiti di quelle entità morbose interferenti o comunque patogene, capaci da sè di modificare altamente la sintomatologia.

Lo studio e l'analisi del « vizio puro » (se si vuole ammettere tale definizione che pare contrastare nei suoi termini), consentirà di stabilire quali veramente siano i sintomi fondamentali e più costanti propri della malattia. quali i segni che debbano essere ritenuti sovrapposti ad essa e riferiti a cause interferenti, quale, infine, l'importanza di queste stesse cause, così come può essere giudicata dallo studio dell'attitudine funzionale del miocardio all'infuori di eccessive e protratte fatiche fisiche, di malattie sopraggiunte, di agenti tossici (vino, tabacco, ecc.) e via dicendo.

***

Ho trascurato di proposito l'analisi ed il rilievo dei disturbi subbiettivi nei cardiopatici da me osservati, per la tendenza, manifesta nella maggior parte di essi ad esagerare sintomi realmente esistenti od accusarne di irreali.

Soltanto mi preme mettere in evidenza il fenomeno opposto, cioè a dire la mancanza assoluta di qualsiasi manifestazione subbiettiva in molti soggetti portatori di gravi lesioni cardiache, i quali hanno riferito di praticare una vita di intenso lavoro fisico, assoggettandosi a mestieri gravi e faticosi. senza avere mai accusato dispnea da sforzo, palpitazione tumultuosa o comunque molesta, dolori toracici, ecc., segni messi da alcuno a fondamento del cosidetto stadio preclinico delle malattie di cuore (Smith).

Fra i segni fisici probativi, se non patognomonici del vizio di cuore, viene annoverata l'esistenza della cosidetta bozza cardiaca o precordiale.

Ho riscontrato tale segno soltanto nel 23 % dei miei soggetti, e tale percentuale mi sembra un poco troppo bassa per inferire sulla bontà del segno stesso.

Riferendo la presenza della bozza precordiale alla probabile natura del vizio cardiaco in ogni singolo caso, si trova una certa uniformità di divisione con una percentuale minima per i soggetti in cui l'anamnesi risultava negativa, e massima per i vizi ad etiologia varia o in rapporto con pregresse forme anginose.

Nessun rapporto è stato possibile di stabilire fra la probabile età del vizio, e la comparsa della bozza: questa infatti è mancata in individui in cui l'agente patogeno aveva agito molti anni prima, e nei quali il cuore si dimostrava spiccatamente ipertrofico, il che tende a fare ammettere che gli elementi in gioco nel determinismo di tale disturbo, siano più complessi di quanto non appare, o quanto meno, non siano riducibili ad un semplice meccanismo di deformazione ossea sotto la spinta di un cuore aumentato di volume o contraentesi con particolare vivacità.

Del resto, bozze spiccate ho potuto osservare in cardiaci con scarsa ipertrofia; mentre non sono mancati individui con cuori perfettamente sani e niente affatto aumentati di volume, nei quali la prominenza precordiale si è dimostrata presente e, in qualche caso, ben sviluppata.

Riportando, infine, i vari vizi al numero totale dei soggetti con bozza cardiaca, ne deriva che la massima percentuale è fornita dall'insufficienza mitralica, la minima dai vizi composti, nei quali, cioè, il disturbo di circolo inerente all'alterazione dell'orificio aortico, determina le maggiori ipertrofie ventricolari, e dovrebbe pertanto realizzare la più alta frequenza nella genesi dell'anomalia in parola.

Concludendo possiamo ritenere che la bozza precordiale è un sintoma molto aleatorio di vizio organico di cuore; che essa si manifesta con scarso rapporto all'età da cui data il vizio ed all'ipertrofia del cuore; che, qualora esista, non consente pertanto che scarse induzioni, sia sul grado d'ipertrofia del viscere che sul tempo trascorso dalla prima affezione di questo; che essa, infine, non denuncia in alcuna maniera la probabilità di una piuttosto che di un'altra etiologia, della lesione dell'una piuttosto che di un'altra valvola cardiaca.

Fra i segni generali del vizio valvolare è noto *ab antiquo* il caratteristico aspetto del volto dei soggetti colpiti che, anche fuori del periodo di scompenso, dimostra un colorito particolare, variabile a seconda dell'orifizio o degli orifizi colpiti, e del grado del disturbo emodinamico.

Questa anomalia ha dimostrato una frequenza di gran lunga maggiore di quella offerta dalla bozza precordiale, e si può anzi dire che, all'infuori di qualche caso, tutti i cardiaci passati alla mia osservazione, denunciavano il noto colorito particolare del volto e delle mani, cianotico nel caso dei vizi mitralici semplici o composti, pallido, intensamente talvolta, negli aortici.

Può apparire fuori di luogo l'insistere su questo argomento, specie dopo le conquiste della moderna cardiologia; e forse lo è, almeno se si tiene conto della scarsa importanza che a questi vecchi, e forse piccoli segni, viene assegnata dai moderni studiosi; ma la grande costanza del sintoma, il valore

aleatorio che va assegnato a molti altri che pur essendo più importanti, richiedono non rare volte un'analisi accurata e profonda, e non vanno esenti dalla capacità di indurre in errore; la necessità che si presenta al diagnosta (in certe circostanze di esame), di un orientamento immediato verso l'una piuttosto che l'altra possibilità ne rendono utile, a mio parere, il rilievo.

Nei vizi mitralici, infatti, la cianosi si è dimostrata presente in una percentuale dell'80 %, in modo manifesto, e nei rimanenti pure, per quanto in grado meno intenso. La maggiore frequenza ed il grado più notevole è stato fornito da individui portatori di doppio vizio nei quali, assai spesso. la cianosi offriva il caratteristico, classico aspetto della cosidetta « maschera ». L'unico punto da valutare in questo senso è la possibilità che il sintoma sia riferibile ad altre cause, rare per altro.

Un altro rilievo di facile constatazione, assai costante, presente cioè nella maggior parte dei soggetti osservati, è fornito da un'anomalia riconoscibile in corrispondenza della zona precordiale e riguardante il carattere dell'impulso cardiaco.

Per quanto concerne la sede da assegnarsi all'itto puntale, è inutile ricordare come questa vari a seconda dei diversi AA. venendo posta da alcuni normalmente a livello del 4°, da altri al 5° o addirittura al 6° spazio intercostale. Tali differenze, a mio parere. trovano la loro ragione d'essere, anche nell'uomo normale, nei diversi rapporti che si vengono a stabilire più che non fra la parete toracica ed il reale volume del cuore, fra la forma e la disposizione di questo e la forma della gabbia costale, a seconda dei vari tipi costituzionali, aventi la loro massima espressione nel così detto cuore a goccia e nel cuore adagiato.

Per quanto anche tale constatazione non costituisca affatto una novità. non abbondano ricerche cliniche comparative condotte su ampio materiale. e tendenti a dimostrare un possibile rapporto fra la forma e dimensioni del torace, se si eccettuano alcuni lavori (Rossi, Benedetti).

A parte l'esistenza del fremito (sistolico o diastolico, a seconda del vizio). a parte le anomalie di intensità dell'urto puntale, la sede che corrisponde all'apice della piramide cardiaca è quasi sempre animata da movimenti più o meno ampi ed intensi di reptazione, ben visibili durante le profonde espirazioni, permanenti anche nelle fasi di riposo (dopo lunghi decubiti in letto) per quanto più manifesti dopo sforzi; il più delle volte soltanto sistolici, non di rado, però, evidenti con moto a basculle (sistolici, cioè, in sede ventricolare, diastolici verso la base del cuore).

Il fremito sistolico dell'insufficienza mitralica, per quanto faccia parte. secondo molti dei trattatisti classici, del quadro di tale infermità, è stato da me riscontrato con scarsa frequenza nei soggetti osservati.

Non di rado, poi, era presente in individui il cui cuore non denunciava alcun segno sicuro di insufficenza dell'ostio atrioventricolare destro, onde la scarsa importanza che, a mio parere, va a tale segno riconosciuto ai fini della diagnosi di tale malattia.

Infine, i casi in cui il fremito sistolico è stato presente, non erano quelli in cui il vizio appariva più manifesto dal punto di vista ascoltatorio, nè grave per l'esistenza di altri segni.

Per quanto si riferisce al fremito diastolico della stenosi mitralica, si possono porre in rilievo dati molteplici e di maggiore interesse pratico.

In tutti i casi in cui l'ascoltazione denunciava il caratteristico soffio diastolico a tipo di rumore e di rullio, il fremito era facilmente apprezzabile con le sue caratteristiche di vellichio più o meno intenso.

Altre volte, e tale constatazione è stata abbastanza frequente, al fremito non ha corrisposto il reperto ascoltatorio di un netto rumore, mentre l'insieme degli altri sintomi denunciava con sicurezza l'esistenza di una stenosi mitralica. In qualche caso, però, durante la diastole cardiaca è stato possibile apprezzare, attraverso lo stetoscopio, una sensazione particolare, più tattile che acustica, nella fase del movimento cardiaco corrispondente alla percezione del fremito. Non di rado, in tali circostanze, di fronte alla mancanza del rullio diastolico, si è avuto il dato sicuro e netto, di un rumore presistolico.

L'analisi di queste varie combinazioni comporta lo studio di un capitolo della patologia non ancora completamente chiarito: quello cioè dei vari reperti della stenosi mitralica, capaci ora di realizzare il quadro sintomatologico classico di tale malattia, ed ora più o meno lontani da quello, quando del quadro stesso, non manchino quasi tutte le caratteristiche come si ha nelle forme cosidette mute.

I casi descritti di tale ultima forma sono quanto mai abbondanti, nè gli AA. che se ne sono occupati, hanno ancora saputo trovare la ragione vera di tale particolare reperto.

È un fatto, però, che di tutti i vizi cardiaci, questo è il più variabile nelle sue manifestazioni morbose e nella sintomatologia: dai casi classici a corteo sintomatologico completo, si può andare fino a quelli in cui i sintomi fondamentali fanno più o meno completamente difetto, attraverso una gamma di varietà, se così si può dire, di forme intermedie. Tale osservazione era già stata posta dal Mackenzie.

L'osservazione accurata e ripetuta dei miei infermi, praticata a vari periodi di distanza, mi ha consentito di assistere, in parecchi di essi all'evoluzione del vizio, indipendentemente da qualsiasi ripresa morbosa, etiopatogenetica, clinicamente apprezzabile.

Soggetti nei quali la sintomatologia orientava decisamente verso l'esistenza di una insufficienza mitralica pura, ripresentatisi all'esame dopo un periodo di alcuni mesi o di un anno ed oltre; altri già visitati in altra sede, ugualmente riconosciuti affetti da tale vizio cardiaco, osservati di nuovo a distanza di qualche anno dal primo esame, hanno rivelato segni chiari ed indubbi di stenosi mitrale, di cui prima non si era potuto avanzare, in qualche caso, nemmeno il sospetto.

Infine, e ciò indipendentemente da stati manifesti di scompenso, la sintomatologia ascoltatoria del vizio si è dimostrata incostante, offrendo cioè variazioni nell'intensità del soffio assai late, cosa che non si è altro che raramente riscontrata in altri vizi, ad es. nell'insufficienza mitralica.

Su tale argomento, tuttavia, mi riserbo di ritornare più oltre, a proposito cioè dei reperti ascoltatori nei soggetti da me esaminati.

Sempre nell'ambito dell'esame palpatorio, ricordo l'utilità, non da tutti gli AA. adeguatamente sostenuta, del rilievo, a livello del focolaio polmonare, del tono di chiusura delle sigmoidi di tale orifizio.

A parte il fatto che tale apprezzamento conferma il dato ascoltatorio dell'aumentata intensità del secondo tono polmonare, vi sono dei casi partico-

lari in cui la manovra in questione rappresenta il mezzo migliore, se non unico di apprezzamento dei caratteri del tono stesso. Mi riferisco ai soggetti nei quali l'intensità del soffio sistolico su tale focolaio, ed il suo prolungarsi, fino quasi a estendersi oltre la sistole (casi più frequenti di quanto una delle più comuni regole differenziali fra i soffi organici ed inorganici non consentirebbe di pensare nel campo teorico) rendono difficile l'apprezzamento del secondo tono, in parte ricoperto dal soffio stesso. Non di rado, anzi quasi comunemente, in simili condizioni, la mano posata sul focolaio polmonare percepisce nettamente l'urto di chiusura della valvola stessa.

Un altro utile sussidio fornito dalla palpazione, riflette il rilievo del fremito caratteristico nei vizi congeniti: nei sei casi occorsi alla mia osservazione, la diagnosi è stata sempre orientata fin dall'inizio dell'esame in questo senso, per la percezione di un forte, rude, intensissimo vellichio verso la base del cuore, a direzione, chiaramente percepibile, da sinistra verso destra.

Uno dei più importanti, se non il più importante fra i segni di vizio organico di cuore, è considerato l'aumento di volume del viscere, costante e non di rado precoce, rispetto ad altre anomalie, o alla comparsa di fenomeni che non hanno il loro corrispettivo nell'esame del cuore normale, come ad es. i soffi od i rumori. È questo il convincimento di non pochi AA., ed io non posso che confermare l'importanza del dato.

Dalla figura particolare che, il più delle volte il cuore assume a seconda che sia colpito dall'uno piuttosto che dall'altro vizio, si possono trarre utili induzioni sulla diagnosi del vizio stesso, ricorrendo sia alla ricerca clinica abituale, che alla indagine radiologica (ortodiagrammi e teleradiogrammi).

Più però di questo punto, mi interessa ora porre in rilievo l'importanza della percussione cardiaca e della delimitazione del profilo del viscere, ai fini della diagnosi generica di vizio organico di cuore.

Aumenti dell'aia di ottusità relativa del cuore possono essere riferibili a svariate malattie ed a stati particolari non propriamente patologici, ma ciò non ostante l'ipertrofia cardiaca, nel giovane, va riguardata, il più delle volte come espressione di un contemporaneo vizio, e deve pertanto indirizzare la diagnosi verso tale possibilità.

Vale infatti soltanto di ricordare i rari casi descritti di ipertrofia congenita del cuore (Scott, Zeiler); l'ipertrofia cardiaca dei tubercolosi, riscontrata in percentuali minime all'infuori di coesistenti affezioni del viscere (Tabitch, un solo caso su 120 soggetti); l'aumento di volume di alcuni malarici cronici (Benhamou, Benhamou e Marchioni) e facilmente eliminabile con la semplice indagine etiologica; e via dicendo.

Più importante, quanto mai è lo studio delle modificazioni indotte sul muscolo cardiaco da alcuni generi di lavoro e dalle fatiche sportive, rispettivamente per il valore medico legale che può assumere tale rilievo, e per la grande diffusione oggi raggiunta dalla ginnastica e dallo sport.

Per quanto si riferisce al primo punto, altamente dimostrative sono le ricerche del Podkamenski, condotte su vasto materiale di osservazione, e riguardanti operai, e giovani dediti a vita sedentaria. Con esami radiografici in serie (ortodiagrammi) egli ha potuto constatare che il volume medio del viscere è maggiore negli operai che nella seconda categoria.

Tale conclusione schiude la via ad argomenti tuttora in istudio, e sui quali non regna ancora un perfetto accordo fra i vari studiosi: la questione

cioè della reazione del muscolo cardiaco allo sforzo, sportivo o meno, specie nei riguardi dell'allenamento.

Ricerche sperimentali praticate sottoponendo cani ad esercizio fisico protratto ed intenso, hanno dimostrato diminuzione anzichè aumento di volume del cuore, anche se le valvole di questo erano state sottoposte deliberatamente a lesioni più o meno estese, e in ogni caso, però, senza che esistessero lesioni infiammatorie o degenerative del miocardio (Stewart). Osservazioni identiche sono state fatte su conigli nelle stesse condizioni di esperimento (Gordon).

E tale constatazione trova riscontro nell'osservazione di altri che riferiscono come lo sforzo fisico determini aumenti del viscere soltanto nei soggetti anziani, non nei giovani (Eimer).

Lo studio di atleti durante il periodo della loro attività professionale, o dopo una più o meno lunga ed attiva carriera sportiva (sono stati esaminati soggetti di 70 anni praticanti lo sport per oltre 20), ha dimostrato, se si eccettua qualche eccezione, dimensioni normali del cuore o inferiori alla stessa norma (Libenski e Filip).

Identici reperti hanno fornito corridori osservati subito dopo il compimento di fatiche rilevanti, quali corse di gran fondo o di maratona: soltanto dopo qualche ora, in tali soggetti, il cuore ritornava al volume offerto prima della gara, mentre subito dopo di essa si era dimostrato più o meno spiccatamente ridotto (Gordon, Burgess e Gordon).

Altri riferiscono dati in netto contrasto con quelli sovraesposti, sostenendo (sempre in base all'osservazione di atleti prima e dopo le gare) che il cuore degli sportivi tende ad aumentare di volume, sia pure in grado variabile (Buytendjik, Saloz, ecc.).

L'analisi di questi e di simili casi ha permesso a tali AA. di concludere che l'ipertrofia cardiaca determinata dalle fatiche sportive, permane a lungo, per anni, anche dopo la cessazione dell'attività atletica (Saloz) o si dimostra addirittura, persistente (Buytendjik).

Altri, riferendosi allo studio del debit sistolico del cuore durante e dopo lo sforzo, hanno constatato che in un primo tempo il viscere appare leggermente ipertrofico durante il riposo, tendendo a dilatarsi sotto l'azione della fatica o dello sforzo; mentre in una seconda fase intervengono e si instaurano definitivamente i segni del cosidetto « cuore forzato » (polso filante, bassa pressione arteriosa, disturbi funzionali vari, soffio sistolico tricuspidale, ecc.) (Gerabed, Stéphan).

Fra coloro che ritengono gli sport capaci di instaurare il quadro di un'ipertrofia cardiaca, alcuni hanno osservato forme caratteristiche di aumento, realizzanti ad es. l'aspetto del cuore aortico (Herxheimer) negli sciatori, oppure aumenti delle sezioni di d. nei rematori, probabilmente per un difficoltato ritorno del sangue al cuore per il particolare meccanismo respiratorio di tale genere di sport (Filip). Altri ha insistito sulle differenze che vanno poste, a tale riguardo, fra i vari generi di attività sportiva, che possono determinare aumento di volume dell'organo (lotta, ski, cannottaggio, ecc.) solo quando richiedano, per la loro natura, un'energia muscolare eccessiva per ogni contrazione cardiaca in ragione dell'elevata pressione arteriosa; non conducendo il viscere all'ipertrofia, qualora siano fondamentalmente basate sulla destrezza e sulla resistenza (marcia, corsa, ecc.). Così conclude il Bruns, il quale inoltre pone nella debita luce la necessità di studiare

prima di consentire ad un individuo la libera esplicazione di uno sport, lo stato funzionale del viscere, specie nei riguardi della innervazione estrinseca di questo, per impedire che eccessivi stimoli inotropi di origine vagale possano determinare (specie sotto l'azione di sforzi che si accompagnano ad elevazione della pressione intratoracica) la dilatazione cardiaca, la quale, a lungo andare, può anche farsi permanente.

Grande importanza all'equilibrio vago-simpatico in questo campo di studi, è assegnata anche dal Filip, il quale distingue gli individui che si sottopongono allo sport, in due grandi categorie: coloro nei quali tale attività non determinerà alcun disturbo subbiettivo o funzionale; e gli altri in cui, immediatamente o a distanza di tempo, tali disturbi interverranno. I soggetti atti allo sforzo sarebbero, secondo tale A. quelli in equilibrio nervoso vegetativo prevalentemente parasimpatico; la sintomatologia morbosa sopravveniente alle fatiche sportive sarebbe da riferire a manifestazioni eccessive di vagotonia.

Lo stesso A. ritiene, infine, che lo studio clinico, funzionale e radiologico del cuore degli sportivi prima che imprendano ad allenarsi od a partecipare a concorsi, sia stato troppo negletto dalla maggioranza degli studiosi. e che pertanto buona parte dei disturbi e delle anomalie riferite poi alle fatiche sportive, siano invece da riportare a stati morbosi preesistenti. Egli. riferendosi al rapporto fra sforzo fisico e volume del cuore, pone in rilievo l'esistenza, spesso constatata di cuori di dimensioni maggiori della norma in soggetti forti e muscolosi, anche all'infuori di qualsiasi allenamento od attività sportiva. Insiste, anch'egli, sulle varie conseguenze determinate dallo sport, sul cuore sano od ammalato, sul cuore dei soggetti molto giovani o già anziani.

E mi pare che sia, questo, il punto sul quale regna accordo universale. ed il più interessante di questo argomento, riferito allo studio che abbiamo intrapreso.

Ritengo infatti che il lato più importante, dal punto di vista dottrinario, nell'analisi dell'aumento di volume del cuore offerto dai cardiopatici (nel caso nostro, dai soggetti portatori di vizi organici) sia costituito dalla possibilità di potere assegnare tale aumento alla fatica a cui il muscolo è assoggettato dalle mutate condizioni emodinamiche, o ad un concomitante stato di miocardite o, infine, all'azione dello sforzo su un miocardio non indenne da processi infiammatori o degenerativi.

Se si vuole dare un peso definitivo alle indagini condotte sullo studio del cuore negli sportivi, si sarebbe portati a concludere che, soltanto di fronte ad un'anomalia miocardica lo sforzo (sempre ammettendone l'importanza patogenetica) possa esplicare la sua azione ipertrofizzante o dilatante sul cuore.

Non ci si deve tuttavia nascondere il rischio di una tale analogia. Per quanto intensa, la fatica dello sportivo è qualcosa di diverso, e forse di inferiore, di quella a cui sottostà un cuore colpito da un'alterazione delle proprie valvole; per quanto lunghi siano gli allenamenti e le gare, al cuore di chi pratica gli uni e le altre sono consentite lunghe pause di riposo di cui non gode il viscere del cardiopaziente, diuturnamente di fronte all'ostacolo che deve di necessità essere vinto e superato. Tenuto conto della rapidità con la quale il più delle volte si instaura la lesione valvolare e si stabilisce, per-

tanto, il disturbo emodinamico, non è nemmeno possibile invocare per l'organo, in tali particolari condizioni morbose, la possibilità di un allenamento: la richiesta funzionale del maggior sforzo e rendimento viene fatta, al cuore. d'emblée. Nulla quindi di strano che il miocardio risenta immediatamente l'effetto delle nuove condizioni del circolo, e le denunci con una dilatazione che potremmo paragonare a quella osservata negli atleti che si sottopongono. senza congruo graduale dosaggio dello sforzo, ad intense fatiche.

L'esistenza delle alterazioni miocardiche nel corso del reumatismo è nozione troppo sicura per potere essere scossa da considerazioni di questo genere. Non altrettanto sicura è, tuttavia, l'importanza che alle lesioni stesse deve essere riconosciuta quale fattore di disturbo permanente sulla funzionalità cardiaca, specie se si tenga presente la rapidità con la quale si osserva la dilatazione del cuore nel corso di processi endocardici, senza che vi sia alcun segno evidente di miocardite acuta vera e propria, nonchè il rapido dileguarsi delle alterazioni elettrocardiografiche (qualora siano presenti nel corso di un r. a. a.) dopo adeguato trattamento.

Ma anche volendo ammettere che nelle forme di vizio valvolare d'origine reumatica possa esistere una miocardite della stessa natura, responsabile dell'aumento di volume del cuore, rimane sempre da spiegare la dilatazione del viscere in tutti gli altri vizi, nei quali cioè il fattore reumatico non è in giuoco, e non è pertanto invocabile che una genesi da sforzo o da eccessiva fatica. Ipotesi confermata anche dalla sede della dilatazione e dell'ipertrofia sempre a monte dell'ostacolo che deve essere vinto, ed in genere tanto maggiore quanto più elevato è il grado della lesione valvolare. Alla quale regola si deve l'esistenza delle varie figure che il cuore assume nei vari vizi, di elevata importanza diagnostica per la ripetizione in ogni singolo soggetto della forma caratteristica del vizio da cui è colpito, e prognostica. per le induzioni che il volume delle parti dilatate permette di trarre.

I diametri del cuore normale dati come medi costituiscono, a mio modo di vedere, un criterio fallace di paragone per il giudizio del reale volume del viscere in ogni singolo caso in esame. Presi naturalmente, sulla media di un grande numero di soggetti considerati sani, essi si riferiscono, pertanto, al volume del cuore di un soggetto medio di cui non si ha il corrispettivo se non nel campo della teoria. Cifre che dovrebbero essere assolute, non lo sono perchè è ad esse consentito di oscillare entro limiti abbastanza ampi, pur sempre restando nel campo della norma. Cifre che dovrebbero essere riferite ad un soggetto con una determinata costituzione, taglia corporea, peso. statura, ecc., vengono invece riportate a soggetti le cui caratteristiche fisiche possono ampiamente differire per entità da quelle del « tipo », oscillando sia in più che in meno. Rimane, quindi, soltanto un valore di relatività che ad esse può essere assegnato, ed anche esso, a mio parere, non molto attendibile. Nel caso particolare la questione riveste minore interesse, di fronte ai cospicui aumenti per solito rilevati.

Senza voler insistere su rilievi che non rappresentano in alcun modo una novità, e che sono antichi tanto quanto la cardiologia, mi preme solo ricordare come nella pratica corrente la semplice manovra della percussione venga negletta, ed i criteri che la sua applicazione potrebbe fornire, posposti ad altri ai quali si suole o si vuole assegnare un'importanza maggiore e non di rado esclusiva (ad es. ascoltazione). Nonchè all'uso invalso in molti di considerare

utile soltanto il reperto fornito dall'indagine radiologica, la quale il più delle volte aggiunge ben poco (ai fini di una ricerca clinica anche fine) a quanto l'esame fisico-semeiologico accuratamente praticato, possa da sè aver detto. Come ho potuto io stesso constatare sottoponendo un buon numero di soggetti all'analisi ortodiagrafica.

Riferendo le mie misurazioni alle comuni tabelle dei valori medi radiologici (Groedel, Veith, Dietlen, ecc.) si rileva che in nessun caso dei numerosi osservati, i diametri hanno offerto cifre, di quelli, minori.

Praticamente: verso destra si è costantemente notato il debordare del limite cardiaco dalla margino-sternale; la punta è stata sempre fissata all'esterno del punto dato come normale; solo il terzo diametro (corrispondente all'orecchietta sinistra) non ha dimostrato in tutti i soggetti tendenza marcata all'aumento, trovandosi solo in una certa percentuale di questi, maggiore della norma.

Rapporto fra i vari diametri, il tipo del vizio e l'etiologia.

			Diametro (cifre medie) (cm.)		
Vizio	Etiologia	N. dei casi	Destro	Sin. inf.	Sin. super.
Insuff. mitral.	R. a. a.	79	3,9	9,9	4,8
	Angine	49	3,7	9,3	4,6
	Varie	96	3,8	9,4	4,85
	Negativa	253	3,8	9,5	4,6
Stenosi mitral.	R. a. a.	5	4	10,8	5,4
	Angine	5	4	10	5,5
	Varie	6	4	9,2	5,2
	Negativa	15	3,7	9,5	5,2
Doppio mitral.	R. a. a.	45	3,8	10,4	5
	Angine	29	3,9	10,2	4,9
	Varie	36	4,1	9,9	4,7
	Negativa	88	3,8	9,7	4,9
Mitroaortico	R. a. a.	26	4,4	11,9	5,4
	Angine	1	—	—	
	Varie	8	3,7	10,7	5
	Negativa	9	4,2	11,1	5

In contrasto con l'ipotesi che l'aumento di volume del cuore nei vizi organici, più che al concomitante stato anatomico del miocardio sia da riferire, almeno nei soggetti giovani ed in periodo di compenso, al disturbo emodinamico, causato a sua volta dall'alterazione valvolare, potrebbe apparire quanto risulta da sovraesposti dati.

In tutti i vizi, ingrandimenti maggiori del viscere, si riscontrano nei casi ad etiologia reumatica; minori appaiono in quelli di altra natura. Il che potrebbe indurre a riferire l'aumento stesso ad alterazione della struttura miocardica ad opera di quel virus, alterazione che verrebbe a mancare qualora fossero in giuoco altri fattori etiologici.

Se non chè gli aumenti rispetto alla norma, si verificano qualunque sia la natura del vizio, e non solo in quelli dovuti al reumatismo, mentre per ogni singolo vizio, le cavità che hanno dimostrato i maggiori aumenti, sono state quelle situate a monte dell'orifizio valvolare leso, come le sezioni del

cuore che maggiormente risentono lo sforzo contrattile per le mutate condizioni del circolo nell'interno del cuore. Nozione, del resto, ben nota.

Inoltre, nella quasi totalità dei casi osservati, si è notato che quanto maggiore è la cifra che esprime le dimensioni della cavità su cui grava lo sforzo funzionale, tanto più intenso è il soffio od il rumore che si genera a livello dell'ostio insufficiente o stenotico.

Ricordando che dei due elementi genetici più importanti dei soffi valvolari, il primo (e cioè il fattore miocardico), ha offerto una grande uniformità di comportamento nei soggetti qui studiati, tutti giovani, dediti a proficuo lavoro, ed in perfetto stato di compenso, rimane soltanto l'altro, cioè l'elemento valvolare come capace di variare il reperto ascoltatorio, è ciò, logicamente, a seconda del grado di alterazione che, nei vari soggetti, la malattia può avere indotto sulla valvola. E di tutte le affezioni è indubbiamente il reumatismo art. ac. quella che comporta le più gravi alterazioni (distruttive o sclerotiche).

Ricordo, d'altro canto, che osservazioni cliniche non rare hanno consentito a diversi AA. fra i quali Laubry, Walzer, Lenègue, di ammettere l'esistenza di vizi organici di cuore anche a grave andamento, e di natura reumatica, senza il contemporaneo rilievo, allo studio autoptico ed istologico dei noduli di Aschoff.

*
* *

In pochi campi della patologia come in quello di tali malattie, la diagnosi è così strettamente legata al rilievo ed all'analisi dei sintomi, mentre in nessun altro, forse, i sintomi stessi sono il più delle volte così poco chiari come in cardiologia.

La caratteristica dinamica dell'attività cardiaca, rende il viscere soggetto all'influenza di molti altri fattori sia a normale regime che sotto influssi di morbose circostanze, influenza che si riflette, più che sul cuore, sulla sua attitudine funzionale, comportando tuttavia la realizzazione di quadri in tutto simili alle vere cardiopatie organiche. Le quali, a loro volta, mentre in un primo tempo possono decorrere senza l'estrinsecazione di deficit funzionali evidenti, comportano durante il loro decorso, più o meno tardivamente ma, comunque, l'insorgenza di quei disturbi della funzione cui si attribuisce oggi tanto valore, e che, il più spesso, sfuggono ai tentativi di analisi e di quasi obbiettiva valutazione che di essi si vorrebbe fare. Già nel 1854, infatti, William Stokes si esprimeva in questo senso, con le seguenti parole: « It will be seen that, while the diagnosis of valvular desease depends upon the existence and appreciation of certain physical signs, the questions of prognosis and treatment depend upon the condition of the muscular portion of the heart ».

Mentre, poi, i disturbi dovuti alle malattie dei vari sistemi a morboso influsso sul miocardio, entrano in iscena, in genere, in una età più o meno avanzata della vita dei pazienti; e per la loro natura funzionale rimangono a lungo latenti, rendendosi manifeste solo quando ormai lo stato anatomico, oltre il funzionale, del muscolo cardiaco è definitivamente compromesso, le cardiopatie organiche (e mi riferisco principalmente ai vizi di cuore) prima ledono più o meno intensamente la struttura dell'organo, e solo in secondo tempo condurranno, fatalmente allo scompenso cardiaco. L'intervallo che intercede fra lo stabilirsi dell'affezione valvolare cardiaca e lo stato di in-

sufficenza funzionale del viscere, contrariamente a quanto accade per altre entità morbose, è sempre dominato da una sintomatologia obbiettiva, che fa la spia della avvenuta lesione, ed è triste garanzia della fatale evoluzione del morbo. Onde l'importanza della ricerca di un eventuale vizio valvolare nei soggetti in cui l'anamnesi denunci una trascorsa malattia ad azione lesiva sul viscere; lo studio differenziale accurato della sintomatologia obbiettiva in favore o meno del vizio; i consigli igienici ed i mezzi medicamentosi da mettere in opera per salvaguardare il più a lungo possibile la attività e la vita dei pazienti. I quali, nella enorme maggioranza di casi sono giovani; possono essere nel resto fisicamente sani e robusti; appartengono quasi esclusivamente alle classi lavoratrici, a quelle cioè che si trovano nelle peggiori condizioni per mantenere un lungo stato di compenso.

Deriva direttamente da queste condizioni, la necessità di dati diagnostici sicuri e positivi per definire l'esistenza della lesione valvolare più ancora che la sua sede: per quanto anche la diagnosi esatta di vizio comporti non di rado una diversa importanza, specie nei riguardi della prognosi.

È noto, e l'abbiamo già visto nelle precedenti pagine, che molti sintomi cardiaci od extra-cardiaci del vizio organico sono comuni a svariate affezioni sia del cuore che di altri visceri. La caratteristica principale della lesione valvolare è costituita dal soffio o rumore che l'accompagna e che ne rappresenta, per così dire, la personale fisionomia. E di qui l'importanza che lo studio dei soffi ha sempre avuto in cardiologia; l'analisi accurata esperita dai medici volta a volta che se ne apprezza l'esistenza sui focolai cardiaci; i criteri differenziali che costituiscono la base fondamentale per la definizione sicura d'organicità dei soffi stessi, e di conseguenza, per la diagnosi di sede della lesione valvolare che essi tradiscono.

Nei trattati anche più antichi, e forse più in quelli che in altri ad essi posteriori, i criteri discriminativi fra soffio organico ed inorganico del cuore erano esposti nella loro totalità, ampiamente commentati, discussi nella loro importanza diagnostica e valore pratico.

Quando si volle negare al soffio quasi ogni significato diagnostico e prognostico, la discussione già tanto accesa cadde quasi nell'oblio, per ritornare, poi, di viva attualità. Ed oggi AA. fra i più autorevoli, o addirittura preminenti figure della cardiologia, quali Laubry, Pezzi, Thirloix non disdegnano di ritornare sull'argomento, pubblicando estesi lavori sul valore clinico, sulla patogenesi, ecc. dei soffi organici di cuore, e sui caratteri differenziali con i rumori anorganici o funzionali.

Prima ancora, però, di entrare in questa discussione è necessario enunciare qualche altro criterio strettamente legato all'esame dei soffi. Mi riferisco ad un fenomeno che non di rado occorre di rilevare, costituito da un silenzio più o meno assoluto sui vari focolai di ascoltazione del cuore. Su tale punto hanno recentemente insistito Duchosel e Sciclonoff, cercando anche di darne la spiegazione. Il fatto può essere dovuto a cause intra- od extracardiache (enfisema, obesità, pericardite essudativa, ecc.) ed in tal caso, oltre essere di facile diagnosi non riveste molta importanza sul giudizio della funzione cardiaca.

Quando sia riferibile a cause intrinseche del cuore è per solito imputabile a gravi disturbi della contrattilità per miocardite acuta o cronica (nel qual caso solo il primo tono appare compromesso) o per infarto del miocardio (abolizione più o meno completa sia del primo che del secondo tono).

Fra i pazienti da me osservati, il rilievo non è stato frequente e, come avevano notato i precedenti AA., alla mancanza del primo tono, ha corrisposto un reperto palpatorio. Non di rado poi si è avuta, attraverso lo stetoscopio posato sul focolaio cardiaco, una netta percezione tattile, equivalente del reperto acustico.

Il mantenimento della contrazione cardiaca, la percezione tattile del tono sono elementi che fanno ritenere come esatta l'ipotesi che la mancata trasmissione del tono sia un fenomeno più apparente che reale, e che questo, cioè, effettivamente si produca, secondo vibrazioni (che costituiscono il fondamento fisico del rumore), di una frequenza inferiore alla minima necessaria per la percepibilità acustica.

In non pochi casi d'insufficienza mitralica fra quelli da me osservati, si è avuto un reperto che ricorda, sia pure parzialmente, l'anomalia in parola vale a dire una attenuazione più o meno marcata del primo tono fino all'abolizione quasi completa nei casi in cui un soffio olosistolico intenso si percepiva subito dopo la chiusura delle semilunari arteriose, non al di sopra del tono stesso, ma al posto che questo avrebbe dovuto occupare nella rivoluzione cardiaca.

Ho voluto controllare il fenomeno comparandolo con quanto si ascolta in cuori non affetti da tale vizio e nei quali tuttavia il primo tono, più o meno difficilmente percepibile si presentava coperto, più che sostituito da un soffio. Relativamente difficile può apparire in tali circostanze l'esatta valutazione del reperto e la sua interpretazione obbiettiva: qualora però, come consigliano i trattati, si faccia compiere al soggetto in esame un discreto sforzo muscolare, si potranno mettere in evidenza elementi differenziali di indubbio valore.

Nella totalità dei vizi mitralici, infatti, dopo lo sforzo si è assistito ad un marcato aumento del soffio sia nell'intensità che nell'estensione, non parallelamente seguito da rinforzo del tono, il quale è apparso, comunque, aumentato relativamente meno del soffio stesso.

Con una frequenza quasi egualmente assoluta il rumore puntale, nelle forme di natura anorganica, o si è attenuato dopo la fatica o non ha minimamente accresciuto la propria intensità: ciò che per contro ha fatto il tono. il quale, in tutti i casi, si è udito assai più forte e netto dopo una serie di movimenti corporei.

Tengasi tuttavia presente, per la valutazione di tale comportamento, che nessuno dei soggetti sottoposti a questo studio ha presentato segni di deficit miocardico, la cui esistenza, probabilmente, avrebbe potuto modificare l'andamento del fenomeno in parola.

Un altro criterio differenziale fra soffio organico ed inorganico, sempre desunto dal rapporto fra il rumore ed il primo tono, è fornito dallo studio parallelo della propagazione dell'uno e dell'altro elemento al di fuori del focolaio di ascoltazione della punta. Procedendo di qui verso l'ascella si nota. nelle forme organiche un'attenuazione progressiva sia del tono che del soffio, assai più marcata, però, nei riguardi del primo che del secondo. Il fenomeno trova la sua massima espressione nei casi ad alta diffusibilità del soffio, che si può ascoltare, ad es., in corrispondenza della regione toracica posteriore, senza che si possa quivi rilevare accenno di tono.

Comportamento inverso si riscontra nelle forme funzionali in cui, quando già si è perduto ogni rilievo del soffio, il tono è ancora nettamente udibile.

Lo studio e l'analisi del primo tono, indipendentemente da queste considerazioni, merita comunque, nello studio delle cardiopatie un'importanza assai maggiore di quella comunemente assegnatagli dai trattatisti e riconosciuta dai pratici, i quali sono in genere più proclivi a sostare sul rilievo e sullo studio di rumori abnormi, che sull'analisi di tale fisiologico elemento.

Oltre che all'attenuazione più o meno marcata; oltre il rapporto con i soffi, organici o meno, il primo tono cardiaco può presentare altre importanti caratteristiche degne di studio. Pur essendo conservato, esso può apparire aumentato o diminuito d'intensità; altre volte, bipartito, e simulare in tale circostanza, ad es., il reperto dei rumori presistolici della stenosi mitralica. Sotto tale aspetto, però, l'analisi del primo tono cardiaco, non interessa direttamente ai fini delle presenti ricerche.

A vizio già stabilito, il primo tono forte accompagna di regola la stenosi; l'attenuazione depone per l'insufficienza, e in non pochi soggetti di recente sofferenti di infezione reumatica, l'unico reperto ascoltatorio inerente ai caratteri del tono sistolico, è stato rappresentato da un netto aumento d'intensità di questo, accanto ad ingrandimento dell'orecchietta sin. ed a rinforzo del secondo polmonare.

Accanto al primo tono (normale o con le varie caratteristiche già segnalate) va accuratamente studiato il soffio che lo segue, che si prolunga o meno nella piccola pausa, e che può rappresentare la manifestazione più sicura di un vizio cardiaco, od essere un puro reperto accidentale. In questa distinzione risiede il più delle volte la possibilità di una diagnosi esatta.

Su 1166 soggetti osservati, Gibbes ha rinvenuto 127 rumori anorganici e 39 organici: i primi sempre sistolici, nell'84 % dei casi udibili più alla base che alla punta e non trasmissibili. Soltanto l'8,6 % di essi si accompagnavano ad aumento di volume del cuore.

White (studio di 1050 individui) conclude per assegnare la massima importanza all'intensità del soffio, tanto più forte, poi, quanto più grave è l'evoluzione del vizio che esso tradisce.

Un carattere differenziale può essere fornito, almeno in soggetti assai giovani, dall'instabilità del soffio di natura anorganica, e dal suo scomparire durante la compressione dei bulbi oculari (Consiglio).

Su di un particolare genere di soffio hanno richiamato l'attenzione alcuni studiosi (Dumas, Brunat, Vernaud): il cosidetto « soffio a sciarpa » (souffle en écharpe), udibile alla punta, lungo il margine sinistro dello sterno. e, più debolmente, sotto la clavicola sinistra. Esso sarebbe dovuto ad ateromasia sottosigmoidea aortica, ed a proiezione del setto interventricolare ispessito nell'infundibolo aortico. Esso non si accompagna ad apprezzabili disturbi funzionali del cuore.

Uno studio completo hanno compito recentemente alcuni AA. americani (Bass, Mond, Messelif, Oppenheimer) i quali hanno tracciato il seguente quadro complessivo: i soffi funzionali sono quasi esclusivamente sistolici; si ascoltano meglio sul focolaio polmonare, ma non di rado anche alla punta e sull'aorta; sono per solito circoscritti, e raramente udibili fuori dell'aia precordiale; sono brevi e occupano per solito soltanto una piccola parte della

sistole; di rado si odono soltanto nella posizione orizzontale o, quando siano lievi, appaiono più accentuati in questa posizione; sono più netti alla fine dell'inspirazione; dopo uno sforzo fisico possono apparire aumentati o diminuiti, o scomparire affatto, di rado si associano ad altre anomalie del cuore, clinicamente o radiologicamente rilevabili.

Potain aveva stabilito che un carattere della massima importanza vada assegnato alla sede esatta di ascoltazione del soffio inorganico, il quale può essere udibile su tutte le parti del cuore: se alla base, però, più spiccatamente in corrispondenza della polmonare; nella zona mesocardica, più in sede preventricolare sinistra; se alla punta, più nelle zone sopra e para apicali. Gli altri caratteri sarebbero assai meno costanti: in genere tali rumori sono dolci, ma possono apparire anche rudi; fissi, ma comportano non di rado linee di diffusione; immutabili non sempre, potendosi modificare con gli spostamenti, con il respiro e con altre manovre. Un carattere assai più importante, quasi definitivo, sarebbe la loro esatta localizzazione nella mesosistole.

Vaquez, pur condividendo in parte l'applicazione di tali criteri, ritiene che soltanto i soffi puntali, e non i para o sopra puntali, debbano essere riguardati come organici; che tale qualità vada riconosciuta esclusivamente agli olosistolici, e non a quelli che occupano la parte media della sistole. Mai, infatti, nell'evoluzione dell'insufficienza mitralica il soffio appare mesosistolico; nei primi tempi dopo l'infezione reumatica esso può essere protosistolico, per divenire olosistolico più tardi. Tale criterio, comunque, rappresenta per tale A. un dato meno sicuro di quello costituito dalla sede di ascoltazione; per quanto egli non nasconda un certo scetticismo sulla possibilità di applicazione di segni differenziali sicuri.

Recentemente sono ritornati sull'argomento Laubry e Thirloix, compiendo un accurato e profondo studio sulla patogenesi e valore clinico dei soffi organici di cuore. Premesso che per quanto generatosi nella colonna sanguigna, il soffio si ode nel punto di massimo contatto fra sezione cardiaca e parete toracica; ammesso che i caratteri fisici del rumore e la sua linea di propagazione sono riferibili all'azione miocardica; tenuto conto dei normali movimenti del viscere durante la rivoluzione cardiaca, e dei particolari rapporti che esso contrae con le varie parti della gabbia toracica quando sia aumentato più o meno intensamente di volume, tali AA. affermano che nell'insufficienza mitralica il massimo di intensità del soffio è in rapporto con la punta, ma esprime il contatto fra cuore e piastrone sterno-costale, apparendo tanto maggiore e più intenso quanto più sviluppata è l'ipertrofia del ventricolo sinistro. L'onda reflua di sangue nell'orecchietta durante la sistole, genererebbe il soffio urtando contro la parete di tale cavità separata dal torace per l'interposizione del lembo polmonare. Trasmettendosi il soffio stesso anche al ventricolo, non egualmente coperto dal cuscinetto polmonare, sarebbe quivi che il soffio avrebbe il suo massimo di ascoltazione. Tale criterio sarebbe confortato dall'osservazione di un possibile reperto ascoltatorio dorsale del soffio nei casi radiologicamente controllati) di ipertrofia dell'orecchietta sinistra, tali da portare questa cavità cardiaca a contatto con la colonna vertebrale; nonchè dalla possibilità di rilevare il soffio stesso non più alla punta, ma al secondo spazio intercostale sinistro, nei casi in cui l'orecchietta sinistra non sia ricoperta dal lembo polmonare. Osservazione,

questa riferita da numerosi AA. (Danelli, Naunyn, Pezzi e Bordet, Laubry ed Esmeni, Mille).

Laubry e Pezzi, in un articolo precedente a quello ora citato, avevano assieme svolto una parte di questo argomento, richiamando e criticando le varie teorie esposte per dare una spiegazione della genesi dei soffi, e cercando nella realizzazione di stati fisici veri e propri le ragioni vere del meccanismo genetico dei rumori cardiaci e delle loro più marcate caratteristiche. Anche allora era stato ammesso che il soffio si genera non nella vena liquida (il che contrasta con le leggi fisiche) ma per l'urto di questa contro le pareti dell'orecchietta sinistra, di dove le vibrazioni si trasmetterebbero alle parti vicine del cuore (ventricolo omonimo) e di qui, lungo le coste (ottime conduttrici del suono) all'ascella. Con tale meccanismo patogenetico, l'importanza della vibrazione orifiziale e valvolare sarebbe affatto secondaria, come illusoria la conoscenza della loro proiezione toracica. Mentre poi acquisterebbero una maggiore importanza lo stato di energia contrattile del cuore, e le condizioni di ripienezza delle sue cavità.

I quali argomenti darebbero ragione da un del lato relativamente scarso riflettersi del grado di lesione valvolare sull'intensità del soffio; dall'altro della maggiore o minore intensità del soffio stesso a seconda dello stato tonico e contrattile del miocardio.

Lo studio dei PP. da me osservati mi permette di esprimere quale importanza mi sembra si possa assegnare ai vari criteri suesposti.

Non sempre, nell'eventualità di soffi sistolici, il carattere della localizzazione è apparso costante: in non pochi casi di vizio mitralico, il soffio si è ascoltato, oltre che alla punta e di qui verso l'ascella, anche sul centro del cuore ed al secondo spazio intercostale sinistro, non di rado con eguale intensità che alla punta. Il soffio è però apparso, allora, particolarmente rude, mentre ho potuto quasi sempre constatare una particolare intensità del secondo tono sul focolaio polmonare: sempre reso ben manifesto dalla palpazione.

Un criterio più costante è stato fornito, più che dalla intensità del soffio (talvolta realmente modesta) del timbro di questo: rude, nei vizi organici, anche quando sia apparso di breve durata.

La diffusione all'ascella talvolta è stata assai manifesta, altre, meno. In tutti i casi però ho potuto constatare l'utilità dell'analisi comparativa fra la propagazione (all'esterno della punta) del primo tono e del soffio.

In tutti i casi di insufficienza mitralica, il soffio più o meno spiccatamente, si è ridotto durante le profonde inspirazioni o, più esattamente, all'acme di un profondo respiro esso si è dimostrato meno intenso. Il che riduce l'influenza della respirazione sul soffio ad un semplice meccanismo fisico, limitante cioè la componente di diretta trasmissione, essendo conservata quella lungo le parti ossee.

Dopo sforzo fisico (10 flessioni complete sugli arti inferiori a tronco eretto e braccia tese in avanti) i soffi organici hanno dimostrato un evidente, netto aumento d'intensità, anche qualora il ritmo del cuore si sia fatto assai frequente. Per quanto riguarda la durata del soffio in tali particolari condizioni di esame, si è notata, forse, una breve riduzione, meno che nei soffi già a carattere olosistolico, che sono rimasti tali anche dopo lo sforzo. Nes-

suna apprezzabile modificazione l'esercizio ha comportato sulla diffusibilità del rumore.

La sede di massima intensità del soffio è stata in ogni caso costituita dal focolaio puntale, anche nei soggetti nei quali il soffio, sicuramente di natura valvolare (da insufficienza mitralica) si udiva più o meno ampiamente su altre sedi di ascoltazione. Non di rado, tuttavia, un'analisi accurata del reperto cardiaco ha permesso di distinguere in tale comportamento, degli elementi che ad un primo esame avevano fatto propendere per la diffusione di un unico soffio a vari focolai. Mi riferisco a non pochi soggetti in cui, oltre il soffio puntale di sicura genesi organica, se ne ascoltava un secondo verso la base e, (più esattamente e con la maggiore frequenza, in corrispondenza del secondo spazio intercostale di sinistra), con tutte le note dell'anorganicità.

Non è stato possibile mettere in rilievo nei soggetti che hanno offerto tale reperto, alcun segno che deponesse per una particolare gravità della forma. Il lato più interessante della possibile coesistenza nello stesso soggetto di un soffio organico e di un soffio inorganico, è costituito dal valore didattico, dalla facilità, cioè, con la quale, paragonando fra di loro i due rumori, si possono metterne in evidenza le rispettive caratteristiche.

Per quanto si riferisce alla probabile natura di tali rumori inorganici, il loro marcato rapporto con gli atti del respiro li fa ascrivere, a mio parere, alla categoria dei soffi cardio-polmonari. Soffi in tutto simili a questi, infatti, hanno costituito il reperto quasi abituale di soggetti che presentavano lesioni del polmone sinistro e, sopratutto, gli esiti di processi pleuropericardici, senza, per altro, che esistessero segni sicuri di alterazione cardiaca nel senso di cardiopatia organica.

Quanto poi al valore da assegnare a tali lesioni dell'apparecchio respiratorio, considerate alla stregua di spine irritative sul funzionamento del cuore, i pareri non sono molto concordi, ed oscillano fra l'importanza di una eventuale reazione del muscolo cardiaco, ed il valore da assegnare allo stato del lembo polmonare anteriore sinistro nella possibile genesi di soffi inorganici. Un dato sicuramente rilevabile nella quasi totalità di questi infermi è l'alterato rapporto fra le due aree di ottusità cardiaca; la quale constatazione farebbe propendere per un meccanismo genetico respiratorio, anche tenuto conto della difficoltà con cui si possono mettere in evidenza, in simili condizioni abnormi, disturbi dell'eccitabilità e della conduzione miocardica. Disturbi che, stando al parere di autorevoli studiosi, si hanno soltanto qualora la malattia abbia dannosamente influito in via diretta anche sullo stato anatomico della fibra del cuore.

Non sempre i cambiamenti di posizione corporea del soggetto hanno dimostrato una decisiva influenza sul grado di ascoltabilità o sulle caratteristiche fisiche dei soffi organici, che, in non pochi PP. si sono percepiti nettamente anche nella stazione eretta, con le loro particolari note di ruvidezza, di diffusibilità, ecc. I vari decubiti hanno invece dimostrato un influsso marcatissimo su tutti i soffi inorganici i quali, nella quasi totalità dei casi osservati, sono apparsi soltanto nella posizione eretta, o comunque, in questa assai più marcati.

Al corredo sintomatologico classico del vizio mitralico, appartengono ancora le modificazioni del secondo tono polmonare.

È noto, infatti, che non tanto l'aumento quanto lo sdoppiamento di questo può verificarsi in non poche condizioni: nella norma cioè (e particolarmente nei giovani ed in certe costituzioni fisiche), ed in stati patologici, specialmente dell'apparecchio respiratorio. È pure noto come esso possa mancare nell'evoluzione dei vizi organici durante le fasi di scompenso cardiaco, specie nei riguardi delle sezioni di destra del cuore e, più esattamente, del ventricolo.

Aumento di intensità è stato qui riscontrato quasi nel 100 % dei casi, associato o meno a sdoppiamento. Qualcuno dei soggetti in cui il rinforzo è stato poco manifesto, ha offerto il caratteristico raddoppiamento.

Rinforzato e sdoppiato risulta nel 75 % dei casi; il solo rinforzo nel 25 %.

Tale modificazione comporta, pertanto, un elevato significato diagnostico.

Non è stato possibile stabilire rapporti sicuri fra la natura del vizio e le alterazioni del secondo tono, come pure fra queste e i diametri del cuore o l'intensità del soffio sistolico. Il che avrebbe potuto avere una certa importanza tenuto conto che in non pochi casi osservati, l'unico dato anamnestico denunciato dai PP. era costituito da una pregressa affezione dell'apparecchio respiratorio.

In tutti i soggetti lo sdoppiamento non ha dimostrato alcun rapporto apprezzabile con le fasi del respiro, mentre in molti si è reso percepibile soltanto nella posizione supina. In tutti, o quasi, l'intensità è aumentata dopo lo sforzo fisico, parallelamente all'aumento del soffio sistolico.

La compressione dei bulbi oculari, capace di modificare gli sdoppiamenti non inquadrati nel complesso sintomatologico di una cardiopatia, non ha dimostrato effetti decisi sia sul rinforzo che sullo sdoppiamento, il che contrasta con l'opinione di qualche AA. che invoca nelle genesi del fenomeno una componente legata a variazioni del tono vagale (Lihle).

***

Non ostante la facilità con la quale la diagnosi di incontinenza dell'ostio atrioventricolare sinistro viene abitualmente posta, non ostante il risultato di numerose ricerche che hanno consentito di rilevarla come il vizio di cuore più frequente, non pochi AA. ritengono che tale cardiopatia sia molto meno frequente di quanto non appare, ed anzi alcuni (Sprague, White) pensano che essa sia un semplice stadio (affatto transitorio) verso l'associazione con la stenosi che finirà per sovrapporsi al vizio iniziale e dominare più o meno intensamente la scena della sintomatologia obbiettiva.

Che l'evoluzione della malattia valvolare non completamente spenta; la ripetizione del processo morboso etiologico fondamentale; cause meccaniche inerenti al particolare andamento che il circolo assume nell'interno del cuore in causa delle turbate condizioni emodinamiche possano prima o poi trasformare un'insufficienza mitralica pura in un doppio vizio, è nozione di generale dominio. Non mi sembra, con tutto ciò, si debba accettare un tale assolutismo, contro il quale parla l'osservazione di molti PP., affetti, in non pochi casi, ripetutamente da reumatismo articolare acuto, veduti anche a due o tre anni dalla prima osservazione, sottoposti, il più delle volte a lavori aspri e gravosi.

In tutti i casi definiti nelle presenti indagini come insufficienze mitraliche, non era possibile dimostrare con sicurezza alcuna delle caratteristiche semeiologiche proprie della stenosi di tale orifizio valvolare, e ciò anche nei soggetti deliberatamente studiati anche dal punto di vista radiologico.

Comunque, in molti dei casi da me osservati, nei quali il reperto ascoltatorio era dominato da un soffio sistolico più o meno intenso, il primo tono alla punta (e più ancora verso il *centrum cordis*) si dimostrava alterato nel senso di uno spiccato rinforzo, o di un particolare grado di secchezza. o infine per una modificazione del timbro che ricordava quello della pergamena tesa, colpita da un urto. In quasi tutti questi soggetti il secondo tono polmonare presentava un intensissimo rinforzo ed un manifesto sdoppiamento.

In tutti, con la percussione, era agevole mettere in evidenza un aumento del diametro cardiaco corrispondente all'orecchietta sinistra. Per raggiungere un grado di maggiore sicurezza diagnostica, molti di tali infermi sono stati sottoposti all'indagine radiologica che, nella totalità dei casi ha confermato il reperto di tale aumento, in non pochi relativamente assai più cospicuo di quanto non avesse dimostrato il semplice esame clinico.

Se si prendono questi casi come punto di partenza, si può da essi passare alla dimostrazione di altri infermi con aspetto sintomatologico quasi identico a cui va aggiunto, però, un rumore presistolico, netto e sicuro, non confondibile con rumori di altra natura per il timbro, per la costanza del reperto. per la mancanza di segni che possano far pensare a suoni miocardici, pericarditici, ecc. In questi casi, ed anche abbastanza spesso, si è potuto percepire alla punta del cuore un fremito presistolico, spesso anzi, più prolungato di quanto non lo fosse il reperto ascoltatorio.

Come ho già detto, sia l'aumento di intensità del tono, come il rumore presistolico si sono maggiormente resi evidenti verso il focolaio anatomico della mitrale, piuttosto che alla punta, ove invece dominava il soffio sistolico da insufficienza. Ed anche tale reperto tende a rendere sempre più netto il rapporto fra questi brevi rumori della presistole e lo stabilirsi della stenosi mitralica, nel quale vizio, infatti, il soffio diastolico con i noti caratteri, si apprezza assai meglio e più forte, sul centro del cuore che alla punta.

Come i soffi da insufficienza mitralica, anche il rumore presistolico è apparso nettamente aumentato di intensità dopo lo sforzo fisico; mai prolungato nel tempo rispetto a ciò che si era apprezzato prima di tale manovra.

La possibilità di studiare contemporaneamente, non di rado, decine di cardiaci mi ha consentito di rilevare sfumature di timbro di soffi e di rumori di controllare i miei dati fino a renderli obbiettivamente sicuri; ma, sopratutto, di potere paragonare fra di loro le forme classiche e conclamate di vizio cardiaco, e le altre, caratterizzate da sintomi che apparivano, ad un primo esame, meno chiari.

Ho avuto in tal maniera agio di rilevare come fra i soggetti a sintomatologia completa ed éclatante e gli altri, non vi fossero differenze sostanziali se non nell'apprezzamento di qualche sintoma in più od in meno. In quelli ad esempio, affetti da doppio vizio mitralico, e la cui diagnosi era posta soltanto sulla scorta di un breve rumore presistolico (per quanto si riferiva al reperto ascoltatorio della diastole) ho trovato che questo aveva gli stessi. identici caratteri fisici ed il comportamento di fronte allo sforzo, all'uso del-

la digitale, ecc., ecc. del rumore presistolico che chiudeva la diastole occupata, in altri soggetti, dal lungo, tipico rumore di rollio proprio della stenosi mitralica classica. Ed in quelli, come in questi, il primo tono era non di rado alterato nel senso di una spiccata intensità. La quale, per altro, appariva più manifesta nei vizi senza il classico rumore che negli altri: ho anzi notato che nei casi in cui si ascoltava alla punta un doppio soffio intenso e prolungato, tale, quasi, da simulare la continuità di un unico rumore, (se la spiccata diversità dei caratteri fisici dell'uno e dell'altro non avesse facilmente permesso di differenziarli), che in questi casi, ripeto, il primo tono è stato non raramente difficile da percepire, almeno come sensazione acustica. In qualche caso, però, si è riuscito ad apprezzare il tono, apparentemente ricoperto dall'intenso soffio sistolico e, se così si può dire, dal prolungarsi dell'altro oltre la diastole. In qualche altro non si è potuto parlare di tono vero e proprio, libero o coperto, ma tuttavia si è potuto apprezzare una specie di maggiore intensità del soffio sistolico nella sua primissima fase iniziale, che non appariva essere un vero rinforzo del soffio stesso, ma piuttosto la sovrapposizione di questo al tono, incompleto per il brusco rapido passaggio del sangue attraverso l'orifizio insufficiente, oltre che stenotico. In non pochi casi, infine, è mancata qualsiasi parvenza di tono: e sono stati quelli con il più intenso reperto ascoltatorio.

Tutte le caratteristiche del tono e del rumore diastolico finora segnalate, valgono anche nello studio della stenosi mitralica pura.

Anche in questa forma di vizio organico di cuore, è apparso esistere il classico rumore diastolico accompagnato, più o meno intensamente, al rinforzo presistolico; oppure soltanto quest'ultimo, senza l'associazione del primo.

In tutti i casi si è avuto un marcato rinforzo del primo tono, sia alla punta che sul focolaio anatomico valvolare: e mettendo in relazione questa costanza di reperto, con la possibilità (abbastanza frequentemente riscontrata) dell'abolizione del tono stesso in casi di doppio vizio, si sarebbe portati a concludere che anche in tali circostanze il fenomeno genetico principale del tono sia rappresentato dall'urto valvolare più che, come alcuni AA. sostengono, dalla vibrazione della valvola alterata nella sua struttura, prevalentemente nel senso della sclerosi in altri termini, quanto maggiore è il grado di insufficienza dell'ostio valvolare (ed entro certi limiti anche il grado di intensità del soffio sistolico che lo tradisce) tanto più difficile dovrebbe essere l'urto dei due lembi della valvola all'inizio della sistole, e tanto minore, quindi, l'intensità del tono. Potrà sussistere, e sussiste infatti con ogni verosimiglianza, il coefficiente vibratorio della valvola alterata, ma esso non è elemento sufficiente a generare un vero tono, ma soltanto quella sorta di rumore profondo, difficilmente definibile nei suoi caratteri, già segnalato in molte delle forme di doppio vizio da me osservate.

Non è possibile invocare, nella genesi di questo fenomeno, un vario comportamento della componente miocardica del tono, perchè quanto mai è nei doppi vizi (almeno durante il periodo di compenso) che il ventricolo si contrae con energia assai maggiore che non nelle stenosi pure, per sostenere le particolari condizioni emodinamiche imposte dall'insufficienza mitralica.

Contro la comune nozione di uno stato pressochè normale, sia dal punto di vista del volume che funzionale, del ventricolo sinistro in questo vizio di

cuore, sta però la constatazione fatta da alcuni AA. (Boas e Fineberg) di una ipertensione generale assai frequente in tale cardiopatia associata, a loro parere, ad uno stato di sclerosi renale. Essi l'avrebbero riscontrata specie (o quasi esclusivamente) in soggetti non più giovani (verso i 40 anni, come media più frequente) ed in più di metà dei PP. in tali condizioni.

La concomitante lesione renale, sempre secondo i due AA. sarebbe riferibile ad alterazioni di tipo arteriosclerotico dei vasi renali consecutive al lungo decorrere dell'ipertensione.

Nei casi da me osservati il rilievo è stato confermato: quasi nel 70 % di essi si è riscontrata una pressione arteriosa superiore ai 140 mm. Hg. nell'80 % dei casi ad etiologia reumatica.

La spiegazione del fenomeno non è agevole, e potrebbe essere posta nella natura dell'affezione, cioè a dire nella possibile componente renale del processo reumatico il quale, non tanto per il virus stesso a cui è riferibile. quanto per le cause che ne coadiuvano l'impianto e lo sviluppo (cause « a frigore » in genere) può rappresentare elemento genetico anche di nefrite ad andamento ipertensivo. Oppure si può ritenere responsabile della stessa. la malattia tonsillare che non di rado accompagna l'evoluzione del reumatismo od è, da sola, la causa del vizio cardiaco, essendo, inoltre, notoriamente capace di determinare lesioni del rene. Quello però che sembra contrastare. con le più comuni nozioni di patologia, è la constatazione di uno stato normale del ventricolo s. di fronte a valori ipertensivi non indifferenti, e che potrebbe essere interpretato, sia pure con molte riserve, al lume delle alterate condizioni emodinamiche indotte dal vizio, sulla cui importanza a mio parere non abbastanza si è insistito da parte di molti studiosi, e che indubbiamente inducono nello svolgimento dell'attività cardiaca importanti modificazioni.

In non pochi dei casi di stenosi mitralica isolata, (non numerosi nella statistica da me raccolta), si è avuto il classico caratteristico soffio diastolico. Nei rimanenti si è ascoltato solo un rumore presistolico, netto, sicuro, inequivocabile, associato agli altri segni probativi (quale ad es. il marcato rinforzo con sdoppiamento del secondo tono polmonare) o pressochè assoluti (aumento marcato di volume dell'atrio sinistro).

Per quanto si riferisce al significato diagnostico ed all'importanza del rumore o rinforzo presistolico i pareri sono concordi, ritenendosi che esso sia uno dei segni abituali e sicuri della stenosi mitralica, e che la sua presenza sia, per solito, indice di buon compenso del vizio. Le opinioni sono divergenti per quanto si riferisce al meccanismo di formazione di tale rumore il quale, mentre per gli AA. classici rappresenta il prodotto della contrazione auricolare nella sua ultima fase, da altri viene riguardato come dovuto alla vibrazione delle pareti valvolari, rese rigide dal processo morboso sotto la spinta del sangue contenuto nell'interno del ventricolo sinistro, e riferibile pertanto all'attività di questa sezione del cuore. In un esauriente lavoro clinico-critico, l'Antonelli si è recentemente espresso in questo senso, aggiungendo anche un altro coefficiente di genesi del rumore presistolico, oltre il già accennato, e cioè il ritardo nel raggiungimento del grado di tensione necessario alla chiusura definitiva della valvola mitrale, per la scarsa ripienezza della cavità ventricolare sinistra. Secondo tale A. e gli altri che si erano pronunziati, prima di lui in favore di tale meccanismo, erroneamente il ru-

more in parola viene attribuito alla fase tele-diastolica o presistolica della rivoluzione cardiaca, ma apparterrebbe alla sistole, e più esattamente alla prima parte di questa (protosistole).

Diversi sono gli argomenti che militano in favore di tale ipotesi, desunti dall'osservazione di ammalati in periodo di compenso od in fase di scompenso, e da indagini elettrocardiografiche e fonocardiografiche.

In un punto mi pare, tuttavia, che essa ipotesi non sia sufficiente a rendere ragione dell'andamento dei fatti, in quanto cioè si riferisce alla sua applicazione nello studio dei doppi vizi mitralici. Se, in altri termini, il rumore presistolico (o protosistolico) fosse dovuto all'attività ventricolare sinistra, e si generasse per un rigurgito di sangue attraverso la mitrale durante la fase tensionale di tale cavità cardiaca (nonchè alla contemporanea vibrazione dei lembi rigidi e sclerotici, aiutata anche dallo scarso grado di ripienezza del ventricolo sinistro), nei casi in cui la valvola oltrechè alterata in detto senso, sia resa insufficiente dal processo morboso che ne ha determinato la lesione fondamentale, il passaggio di sangue attraverso l'ostio dovrebbe avvenire nello stesso momento in cui inizia il rumore presistolico (e fors'anche prima di questo) essendo minore il lavoro richiesto dal passaggio del sangue attraverso l'orifizio insufficiente, di quello necessario per fare entrare in tensione ed in vibrazione l'imbuto valvolare profondamente alterato nella sua struttura. Verrebbe inoltre in tali condizioni morbose a fare difetto il coefficiente inerente allo scarso riempimento del ventricolo, che si presenta, viceversa in istato di dilatazione e riempimento, per il vizio d'insufficienza.

Viceversa, nei doppi vizi mitralici la successione e l'andamento dei sintomi seguono in tutto e per tutto il tipo che si nota nelle semplici stenosi: cioè a dire, il rumore presistolico si osserva con intensità identica a quella della stenosi valvolare, ed il soffio sistolico inizia (qualora il primo tono appaia conservato) dopo il tono stesso. Nè vale ammettere una differente genesi per i due rumori, poichè con l'ipotesi suddetta, il presistolico si genera secondo un meccanismo di rigurgito sanguigno, ed il fattore inerente alla vibrazione valvolare può essere invocato anche per il soffio da insufficienza: tanto è vero che l'equivalente ascoltatorio protodiastolico della stenosi riveste più il tipo del rumore che quello del soffio. Il che fa probabilmente ammettere che, sia nell'uno che nell'altro vizio, il rumore stesso risulti dalla somma di due elementi: di vortici sanguigni generati dall'anomalo stato della valvola, e da vibrazioni delle pareti di questa.

Che lo stato di tensione raggiunto nella cavità ventricolare dall'inizio della sistole fino alla chiusura della mitrale (quando questo sia possibile) e cioè fino alla comparsa del primo tono, rappresenti un coefficiente importantissimo sull'andamento dei rumori, è fatto che non può essere negato. ma resta a vedere fino a quanto tale aumento possa ostacolare il passaggio del sangue dall'orecchietta al ventricolo sottostante. Non va infatti dimenticato che, nella stenosi mitralica compensata, mentre il ventricolo appare pressochè normale sia nella sua struttura che nel rendimento funzionale. l'orecchietta è, almeno nelle prime fasi della malattia, altamente ipertrofica. e dotata pertanto di un potere contrattile relativamente maggiore di quello di cui possa disporre il ventricolo anche se sano; e ciò, almeno, paragonando l'attività di queste due sezioni del cuore in tali circostanze patologiche.

con quanto si osserva nel compimento del lavoro cardiaco in condizioni normali non solo per il ventricolo, ma anche per l'orecchietta.

Quest'ultima, poi, oltrechè ipertrofica, si presenta nella stenosi mitralica, anche dilatata, onde il meccanismo genetico del rumore presistolico invocato dai classici AA., sulla base di un maggiore potere contrattile delle pareti auricolari verso la fine della diastole, quando cioè la cavità è ridotta. lo spessore delle pareti relativamente aumentato, e la efficienza totale di espulsione accresciuta dalla possibilità di contrarsi al di sopra di una minore massa.

Un altro elemento di dubbio potrebbe essere espresso dall'osservazione della relativa rarità clinico-semeiologica della stenosi mitralica così come dell'insufficienza pura, e dall'evoluzione di quest'ultimo vizio che, prima o poi, finisce per associarsi al primo. Infatti, poichè nelle forme pure di stenosi (che tuttavia comportano uno stato di relativa insufficienza per la impossibilità di collabimento della valvola, trasformata in un rigido imbuto ad orifizio molte volte piccolissimo) si percepisce nettamente il rumore presistolico, riesce difficile ammettere che la spinta ventricolare ed il rigurgito sanguigno attraverso il lume valvolare assai ristretto, possa generare tale rumore, assai marcato, e non suscitare nello stesso tempo, un soffio sistolico da insufficienza. E d'altro canto, nelle insufficienze pure, nelle quali però. come è noto, l'incontinenza orifiziale può essere sostenuta non di rado da un pertugio relativamente poco ampio, mentre la valvola si presenta infiltrata, indurita, e rigida come e quanto nella stenosi, appare strano che non si debba percepire un rumore nella presistole, essendovi molti, se non tutti gli elementi che ne sostengono la presenza nel caso del restringimento valvolare.

Da quanto, poi, è noto, nonchè sulla base delle presenti osservazioni. è rilievo costante, nei casi di stenosi mitralica senza soffio diastolico, o nelle insufficienze evolventi verso il doppio vizio, o, infine, nei doppi vizi già stabiliti, la presenza del rumore presistolico, sempre accompagnata (almeno nei casi da me studiati) da un aumento di volume dell'orecchietta sinistra più o meno cospicuo, ma sempre controllabile, e comunque maggiore di quanto non possa essere imputato alla insufficienza dell'ostio.

Lo stesso Mackenzie, nello studio dell'evoluzione della stenosi mitralica. aveva osservato la possibile esistenza del rumore presistolico senza il soffio o rollio diastolico, nonchè la possibilità di un reperto cardiaco quasi normale e di un rendimento funzionale perfetto (almeno apparentemente) in individui in cui tale vizio si sarebbe in seguito manifestato chiaramente senza nuovo, dimostrabile intervento di alcuna causa morbosa.

La stessa alterazione del primo tono (rinforzato e spesso alterato nel timbro), in riferimento all'osservazione del cardiologo inglese, percepibile in una fase della malattia in cui manca (oltre il soffio diastolico) il rumore presistolico, tende ad incriminare la bontà dell'ipotesi genetica ventricolare di quest'ultimo, poichè la contemporanea esistenza di un sicuro stato di alterata struttura valvolare (di cui i caratteri del tono sono espressione) e di un'attività del ventricolo sinistro normalmente conservata (cioè a dire dei due fondamentali elementi genetici del rumore secondo alcuni AA.) il rumore stesso viene a mancare. E comparirà in un secondo tempo, che potreb-

be coincidere con il passaggio graduale della dilatazione auricolare all'ipertrofia.

Un ultimo elemento non privo di una certa importanza, è costituito dallo studio comparativo dei soffi e rumori, e del fremito proprio della stenosi mitralica. Ho già detto, più sopra, come anche in caso di semplice rumore presistolico, sia stato percepibile, nella quasi totalità dei PP. da me osservati, un netto, se pur breve fremito, in tutto simile all'equivalente palpatorio del rollio diastolico proprio di questo vizio. Nei casi di insufficienza associata a stenosi, e nei quali l'unico reperto ascoltatorio del secondo vizio era rappresentato dal rumore presistolico, la palpazione ha permesso di rilevare nella fase corrispondente al formarsi di questo, il fremito, che è mancato (nella quasi totalità dei soggetti) durante la sistole ventricolare, nella quale l'ascoltazione rivelava l'esistenza di un soffio talvolta relativamente assai maggiore in intensità del predetto rumore. Appare strano, ammettendo che simile potesse essere la genesi dell'uno e dell'altro, che il rigurgito protosistolico potesse fornire il reperto palpatorio, lo stesso rigurgito, durante la sistole, no. Nè vale qui invocare la forza contrattile del ventricolo, certamente non inferiore nel corso primo della sistole rispetto al periodo tensionale, ed espresso comunque, direi quasi documentato, dall'intensità del soffio sistolico; nè la possibilità di chiusura dell'orifizio valvolare, per definizione, in tali circostanze, beante. E nemmeno il dislivello pressorio fra ventricolo ed orecchietta, maggiore nella protosistole auricolare che nel periodo successivo (e capace quindi di realizzare solo in prima detta fase il caratteristico rumore in crescendo) perchè la stessa intensità del rumore sistolico afferma il reale passaggio di sangue attraverso la valvola mitrale ad una velocità elevata. E che la maggiore pressione endoventricolare non coincida con l'inizio del periodo di tensione, è dimostrato dalla comparsa del primo tono dopo un periodo di contrazione ventricolare inefficace ai fini della chiusura dei lembi della valvola. Ed è proprio subito dopo il tono stesso, cioè nel massimo dell'attività contrattile ventricolare, che inizia il soffio dell'insufficienza. Non è quindi illogico ammettere riferendo al reperto ascoltatorio quello della palpazione, che il rumore udibile avanti il primo tono e che si traduce nel fremito, abbia una genesi diversa da quello che segue il tono stesso e che raramente si associa ad un dato palpatorio, anche qualora sia molto più intenso del primo rumore.

Non ho inteso con queste brevi considerazioni nè portare un decisivo contributo alla soluzione di questo problema, nè rivolgere critiche fondate a ricercatori e studiosi di indubbio valore, i quali, fra l'altro, si sono serviti di mezzi d'indagine che io non ho avuto a mia disposizione. Ho soltanto voluto cercare come e quanto le mie osservazioni potessero deporre in pro od in contro l'ipotesi della genesi protosistolica del rumore definito come presistolico dalla quasi totalità degli AA.

Per quanto si riferisce allo studio dei vizi aortici, rimando all'esauriente monografia del Gherardini ove tutti i dati, noti o controversi, inerenti a tali cardiopatie, sono ampiamente illustrati e commentati.

Rilevo soltanto alcuni punti che mi sembrano offrire un certo interesse a conferma di quanto già da altri, e già dai classici, è stato descritto.

Anzitutto la reale rarità dei vizi aortici, (leggermente inferiore all'1 %).

nella loro forma pura, tuttavia potendosi osservare in quantitativo assai maggiore, combinati con i vizi della mitrale.

La percentuale da me raccolta è assai minore di altre (Gibson su 51 caso di cardiopatia reumatica, ha trovato 40 volte lesa la mitrale, 3 vizi composti mitroaortici, e 6 vizi aortici puri), dimostrando, inoltre, una molto minore frequenza dei vizi isolati dell'aorta rispetto ai composti.

Tre dei soggetti erano portatori di stenosi; due di insufficienza dello orifizio arterioso sinistro. Nessun caso ho trovato di doppio vizio aortico, il che contrasta con la facilità con la quale simile combinazione si ritrova nei soggetti avanzati negli anni, nei quali, non di rado, il vizio è riportabile più a lesioni sopra che sottovalvolari. Comunque il numero di tali PP. è troppo modesto per poter trarre sicure induzioni sul loro studio.

Più frequenti sono apparsi i vizi combinati (circa il 5 % del numero totale).

Mentre, nel campo delle cardiopatie valvolari del cuore destro, i casi di insufficienza si dimostrano assai più frequenti di quelli in cui tale vizio si trova associato alla stenosi, in quello dei vizi composti si constata una assai maggiore frequenza della combinazione del vizio aortico con il doppio mitralico, piuttosto che con la semplice insufficienza. Mentre, infatti, quest'ultima cardiopatia si trova combinata a lesione aortica nel 37 %, la stenosi ed insufficienza dell'aorta si riscontrano 57 volte su cento.

La sola stenosi della mitrale ed il vizio aortico, sono apparsi assieme soltanto nel 6 %, il che è comprensibile tenendo conto della scarsa frequenza dell'uno e dell'altro vizio anche isolatamente considerato.

È convincimento di non pochi AA. che lo stabilirsi di una lesione dell'orifizio arterioso sinstro sia il frutto di un processo morboso quasi di vicinanza, trasmesso, cioè, dal focolaio mitralico ove, primitivamente risiede l'infiammazione. E ciò per i particolari rapporti anatomici fra i due apparati valvolari. Tali vedute non sono state confermate dal presente studio. specie nei riguardi di forme morbose riviste a lunga distanza di tempo.

Lo stesso vale per il rapporto fra vizio organico aortico primitivo e lesione mitralica secondaria (i così detti cuori aortici mitralizzati): non abbiamo elementi per sostenere questa possibilità, nè sulla base dell'osservazione diretta degli infermi, nè sulla possibilità del loro studio a distanza di tempo più o meno grande (ma sempre relativamente modesta) dal primo esame.

Certamente, però, pensando alla grande frequenza con cui i vizi cardiaci si ritrovano sommati e combinati fra di loro, alla evoluzione degli stessi che dimostra la tendenza al trasformarsi in doppi di vizi originariamente semplici, si sarebbe tentati di ammettere la possibilità di queste reciproche influenze, se essa non urtasse con la constatazione di numerosi individui in cui, anche dopo un certo numero di anni dall'origine della malattia, la lesione organica del cuore può essere ancora limitata ad un solo orifizio valvolare, ed avere colpito questo solo nel senso della stenosi o in quello dell'insufficienza.

Oltre alla possibilità di nuove poussées dell'infezione, od all'andamento evolutivo della forma morbosa originaria si potrebbe ammettere che la trasmissione del vizio da un orifizio all'altro, sia relativa più che reale, e dovuta cioè alle modificazioni indotte sul volume e sull'attività cardiaca dalla le-

sione fondamentale. Il che concorderebbe con il ritardo nella comparsa della seconda lesione rispetto alla prima, ed anche con l'osservazione di diametri cardiaci assai notevoli nei vizi combinati. La quale constatazione, per altro. potrebbe essere il frutto, e non la causa, della lesione di due orifizi valvolari. Anche a tale quesito non è facile rispondere, se non invocando elementi infidi

Non è quindi infondata una conclusione che tenga nel debito conto diversi punti. Che il reumatismo, cioè, colpisce con maggior predilezione l'apparato valvolare atrioventricolare del cuore sinistro. Che le valvole aortiche possono bensì essere colpite, ma oltre che con una frequenza assai minore. il più spesso in associazione alla mitrale. Che la malattia originariamente localizzata ad un solo ostio, può in secondo tempo affettare anche il contiguo, essendo più facile il passaggio della forma dalla mitrale all'aorta che viceversa. Che l'influenza delle lesioni indotte, in generale, sul cuore dal vizio primitivo, possono essere invocate quali responsabili dell'alterato funzionamento della valvola adiacente, senza dover riconoscere in quest'ultima. una vera e propria localizzazione morbosa.

Conclusioni.

L'alto numero di cardiopatici studiati in così breve periodo di tempo (750), specie nei confronti con la percentuale di individui affetti da altre malattie pur ritenute frequenti e, dei vizi cardiaci, men gravi, depone per la notevole importanza da assegnare a questi ultimi, anche nei riguardi della posizione sociale di tali infermi, specie nell'ambito della loro capacità lavorativa e della conservazione della medesima.

Tanto più che l'alta percentuale di vizi a genesi reumatica consente la possibilità, ed indica il mezzo per combattere attraverso questa malattia, specialmente nei riguardi della sua prevenzione, le cardiopatie.

Anche l'elemento infettivo di origine tonsillare ha dimostrato una marcata influenza patogena, e per questa malattia pure, vale pertanto l'assoluta indicazione alla messa in opera di efficaci, generalizzati mezzi di profilassi e cura.

Un numero non indifferente di individui ha riferito come unica causa etiologica malattie acute delle vie respiratorie: la distanza di tempo, assai spesso notevole, dal momento dell'infezione polmonare, il reperto sicuro del vizio cardiaco, la possibilità che lo stesso germe abbia leso nello stesso tempo i due organi, fanno scartare l'ipotesi che i disturbi riferiti dai PP. possano essere imputati ad uno stato di alterata funzione cardiaca, non sulla base di una vera lesione anatomica.

Per altri infermi, infine, o si sono rilevate infermità poco comuni e poco note come coefficienti morbosi di vizio di cuore, o nessuna malattia affatto. Ed in quest'ultimo caso non è fuori di luogo ammettere la possibilità di una genesi reumatica, attraverso le nozioni che possediamo sull'andamento talvolta subdolo, quasi asintomatico (dal punto di vista generale ed articolare) di detta infezione. Comunque, volendo ritrarre da queste considerazioni, un orientamento terapeutico, si può concludere per l'utile impiego, anche in simili casi, dei preparati antireumatici (in primis dei salicilici) da somministrarsi a dosi opportune e, comunque, generose.

Speciale riguardo, sembra meritare lo studio delle dimensioni del cuore, desumibile dai diametri plessicamente determinati.

Dalle misurazioni cardiache e dal contemporaneo studio clinico e funzionale dei malati, pare di poter concludere che l'ingrandimento di volume del viscere, almeno allo stadio di perfetto compenso rilevabile nei soggetti qui studiati (tutti giovani, lavoratori nella maggior parte, da non molto portatori del vizio) è piuttosto riportabile allo sforzo funzionale inerente alle mutate condizioni emodinamiche, che non ad una dilatazione sulla base di concomitante lesione miocardica. La quale constatazione conduce, in uno con le altre già fatte, alla necessità di studiare per i cardiopazienti un genere di vita e delle mansioni lavorative poco affaticanti dal punto di vista fisico in generale, e muscolare in specie.

Utile, a tale riguardo, risulta il paragone fra il comportamento del cuore nei cardiopazienti e in soggetti dediti allo sport, dimostrando come il viscere, in questi ultimi, possieda (almeno per molti AA.) un volume normale od anche minore nella norma solo nel caso in cui il soggetto sia costituzionalmente tagliato per l'attività sportiva. In caso contrario l'organo cardiaco offre all'esame, un comportamento inverso, cioè a dire diametri più o meno aumentati rispetto l'individuo normale, e maggiori, in modo particolare, dopo lo sforzo fisico della gara.

Un altro coefficiente di diagnosi, non tenuto comunemente nella debita importanza, è costituito dall'esame del primo tono cardiaco, le cui variazioni di intensità, la cui stessa possibile mancanza in certe circostanze, possono fornire ottimi elementi d'induzione diagnostica e di evoluzione della malattia.

La fisionomia del vizio cardiaco è tuttavia costituita dal soffio esprimente l'alterazione valvolare.

Oltre i caratteri dei soffi, generali, od in rapporto al vario tipo di vizio cardico, un particolare esame merita, in tutti i casi, lo studio dei rapporti fra il soffio stesso ed il primo tono, studio che non di rado consente, da solo, un sicuro orientamento diagnostico.

L'analisi dei dati riferentisi ai vari vizi, consente utili deduzioni sul valore che deve essere assegnato ai segni generici di cardiopatia ed a quelli specifici della lesione valvolare in esame.

Dal punto di vista statistico, l'analisi dei dati consente di fissare in cifre la frequenza dei vizi stessi, maggiore per quelli della valvola mitrale rispetto agli altri orifizi, più rilevante nei riguardi della insufficienza che della stenosi, più ancora però, di questa, nei vizi doppi mitralici.

Scarso si è dimostrato il numero dei PP. colpiti da vizio aortico.

Una discreta percentuale è stata riconosciuta affetta da vizi combinati, mitroaortici.

A questi ultimi deve essere riconosciuta la maggiore importanza, sia per la più frequente presenza di segni di insufficienza, che per l'imponenza del reperto clinico, specie dell'ingrandimento del viscere. Di fronte alla mancanza di elementi sicuri che parlino in questi soggetti di una maggiore gravità di decorso dell'infezione genetica del vizio, o di localizzazioni ad andamento evolutivo maligno, tale particolare comportamento è riferibile, piuttosto, alla più marcata gravità del lavoro a cui il miocardio è sottoposto per la molteplicità delle lesioni valvolari, che, vanno riguardate alla stregua di una condizione di peggioramento.

RIASSUNTO.

Dallo studio clinico-statistico di 750 casi di vizio organico cardiaco compensato, l'A. trae utili considerazioni sulla varia importanza etiopatogenetica di svariate malattie, e sulla maggiore o minore frequenza dei più comuni sintomi della cardiopatia.

BIBLIOGRAFIA.

ADAM. Zeits. f. Kreisl., n. 9, 1927.
ANDREWS. Journ. of Amer. Med. Assoc., dic. 1931.
ANTONELLI. Cuore e Circolaz., apr. 1936.
BERGER. Ohio State Med. Journ., lug. 1927.
BENJAMIN. Lancet, 4 giu. 1927.
BEZANÇON e BERNARD, CELICE e JONNESCO. Soc. méd. Hôp., 2 giu. 1927.
BEZANÇON e M. P. WEIL. Annals de Méd., febb. 1926.
BRUNS. Deutsch. med. Woch., dic. 1930.
ID. Münch. med. Woch., n. 17, 1925.
BURGESS e GORDON. Amer. Journ. of Roentgen., XIV, nov. 1935.
BUIJTENDJIK. J. Springer, Berlin, 1929.
BENHAMOU. *Le coeur et l'aorte dans le paludisme.* Algeri, 1926.
BENHAMOU e MARCHIONI. Arch. de Mal. du Coeur, n. 6, giu. 1927.
BOAS e SCHWARTZ. Amer. Heart Journ., apr. 1927.
BLAND, BALBONI e WHITE. Journ. of Amer. med. Assoc., mar. 1931.
BOAS e FINIBERG. Amer. Journ. of Med. Sc., nov. 1925.
BURWELL. Journ. of Amer. Med. Assoc., nov. 1930.
BASS, MOND, MESSELIF e OPPENHEIMER. Ibid., 1 lug. 1933.
CONNER. Journ. of Amer. Med. Assoc., 13 ag. 1927.
CHRISTIAN. New England Journ. of Med., nov. 1931.
CHAGAS. Arch. de Mal. du Coeur, ott. 1928.
CURTIUS, DICKER e WHITE. Münch. med. Woch., 19 genn. 1934.
CLAWSON, BELL, HARTZELL. Amer. Journ. of Pathol., mag. 1926.
CONSIGLIO. La pratica Pediat., n. 2, 1926.
CASTEX. Arch. des Mal. du Coeur, n. 7, 1933.
DAMER, DAWSON, MATHIS e MURRAY. Journ. of Amer. Med. Assoc., 8 mag. 1926.
DAVIS e WEISS. Amer. Heart. Journ., dic. 1931.
DOBROTIN. Zeits. f. Kreislauff., pag. 332, 1927.
DUMAS e BENOIT. Arch. des Mal. du Coeur, pag. 765, 1935.
DUMAS e BRUNAT. Lyon Méd., 7 apr. 1927.
DUMAS, BRUNAT e VERNAUD. Ibid., 10 lug. 1927.
DUCHOSAL e SCICLAUNOFF. Arch. des Mal. du Coeur., ag. 1932.
EIMER. Deutsch. med. Woch.; cit. in J. A. M. A., vol. 90, pag. 1392, 1928.
EAST. Lancet, giu. 1926.
FAURE, BEAULIEU e BARRÉ. Soc. méd. d. Hôp. de Paris, 3 giu. 1927.
FILIP. Arch. des Mal. du Coeur, nov. 1927.
ID. Rev. méd. de l'Est, 1 mag. 1925.
FAHRE. Journ. of Amer. Med. Assoc., 7 apr. 1923.
GASBARRINI. *Lezioni di Clinica Medica.* C.E.D.A.M., Padova, 1934.
GORDON. Amer. Journ. of Roentgen., nov. 1925.
GALLAVARDIN e GRAVIER. Arch. des Mal. du Coeur, sett. 1928.
GIBBES. Amer. Heart Journ., feb. 1929.
GARABED. Arch. des Mal. du Coeur., pag. 52, 1934.
GHERARDINI. *I vizi aortici.* Roma, 1933.
HALSEY. Journ. of Amer. Med. Assoc., feb. 1932.
HAVEN. Journ. of Labor. a. Clin. Med., ott. 1926.
ID. Ohio State Med. Journ., apr. 1932.
HARTMANN, BOLLIGER e DOUB. Journ. of Amer. Med. Assoc., dic. 1927.

Herrick. Ibid., nov. 1930.
Kretz. Wien. Arch. f. inn. Med., nov. 1926.
Kessler. Journ. of Amer. Med. Assoc., genn. 1926.
Lesage. Journ. de Méd. de Paris, sett. 1926.
Laubry e Thirloix. Presse Méd., lug. 1932.
Laubry e Pezzi. Annals de Méd., pag. 173, 1926.
Longcope. Annals of Int. Med., ott. 1931.
Libensky e Filip. Arch. des Mal. du Coeur, dic. 1927.
Lihle. Wien. klin. Woch., 25 feb. 1926.
Lubieniecki. Arch. Mal. du Coeur.
Libensky. Ibid., ott. 1933.
Laubry, Walzer e Lenegre. Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 18 mar. 1932.
Mayer. Arch. des Mal. du Coeur, dic. 1935.
Mc Donald. Journ. of Australia, ag. 1926.
Miller. Journ. of State Med., genn. 1927.
Morquio. Annales de la Facul. de Med., Montevideo nov.-dic., 1926.
Mussio, Fournier, Figari, Legrand, Garba e Castiglioni. Cit. in: Arch. de Mal. du Coeur, apr. 1927.
Mauro. Gazz. d Osped. e d. Clin., mar. 1929.
Matras. Zeits. f. Kreislauff., pag. 233, 1927.
Miklailow e Poper. Terapeutichesky Ark., pag. 148- 1931.
May. Bull. de la Soc. d. Hôp. de Paris, 9 ottobre 1931.
Mackenzie e Orr. *Principi di diagnosi e cura delle malattie di cuore*. S. E. L., Milano, 1926.
Newmann. Journ. of Amer. Med. Assoc., pag. 803, 1927.
Oettinger. Zeits. f. Kreisl., 15 febb. 1935
Oppenhaimer. John's Hopkins Hop. Bull., 1926.
Perla. Med. Journ. a. Record, 3 mar. 1926.
Plomley. Med. Journ. of Australia, ag. 1926.
Pic e Morenas. Journ. d. Méd. d. Lyon, 20 apr. 1927.
Podkamenski. Arch. d'électr. méd., giu. 1931.
Richter. Journ. of Amer. Med. Assoc., ott. 1931.
Romano. Prensa med. Argentina, 20 giu. 1926.
Routier e Tavecchi. Arch. des Mal. du Coeur, sett. 1930.
Routier e Heirn De Balzac. Rév. de Méd., 7 lug. 1933.
Sutton. Med. Journ. of Australia, ag. 1926.
Stewart. Journ. of Amer. Med. Assoc, vol. 87, n. 24, pag. 2013.
Schmidt. Journ. of Amer. Med. Assoc., 19 giu. 1926.
Savage. British med. Journ., lug. 1931, supplem., pag. 37.
Smith. Amer. Heart Journ., dic. 1925.
Schwartzmann. Klinicheskaja Meditz., genn. 1926.
Scott e Zeiler. Amer. Journ. of Diseases of Child.. genn. 1925.
Seham, Saphiro e Hilbert. Ibid., sett. 1931.
Spragne e White. Amer. Heart Journ., giu 1926.
Stone e Vanzant. Journ. of Amer. Med. Assoc., ott. 1927.
Scheidel. Zeits. f. Kreislauff., pag. 265, apr. 1933.
Stepko. Zeits. f. Tuber., vol. XLIV, n. 3.
Traguboff. Klinicheskaja Medtz., genn. 1927.
Tabitsh. Cit. in: Arch. des Mal. du Coeur, nov. 1927.
White. Amer. Heart Journ., giu. 1926.
Willins. Amer. Journ. of Med. Sc., apr. 1926.
Wood, Kimbrough e Jones. Ibid., ag. 1926.
White. Ibid., dic. 1927.
Zoller. Zeits. f. Kreislauff. », pag. 641, 1927

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Marzo 1937 - XV Num. 3

“IL POLICLINICO”

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto Carlo Forlanini

Clinica della Tubercolosi e Malattie Respiratorie

Direttore: On. Prof. E. Morelli.

Clinica Medica della R. Università di Roma

Direttore: Prof. C. Frugoni.

Contributo allo studio della specificità degli antigeni tubercolari di Witebsky Klingenstein Kuhn e di Petragnani.[1]

Dott. Ignazio di Marco.

INTRODUZIONE.

Di fondamentale interesse per la sierodiagnosi della tubercolosi è la reazione di fissazione del complemento, accanto alla quale in questi ultimi anni hanno preso un notevole sviluppo le reazioni di flocculazione.

Gli indubbi progressi realizzati in questo campo si devono principalmente al perfezionamento della tecnica di preparazione degli antigeni secondo i principi della moderna sierologia. Fra gli antigeni che hanno trovato per la fissazione del complemtnto maggior impiego ricorderemo quelli di: Besredka, Boquet e Nègre, Blumenthal, Klopstock e Neuberg, Petragnani, Witebsky Klingenstein e Kuhn ecc. Recentemente Besredka (1) ha

(1) Le ricerche sono state eseguite nel reparto batteriologico dell'Istituto « Carlo Forlanini » diretto dal prof. G. Daddi cui rendo vive grazie per i consigli datimi nel corso del lavoro.

proposto un nuovo antigene costituito da un autolisato di b. tubercolari coltivati su giallo d'uovo.

Non staremo a descrivere la tecnica di preparazione di tutti questi antigeni, lo faremo brevemente soltanto per due: l'antigene integrale di Petragnani (P.) e quello parziale di Witebsky Klingenstein e Kuhn (W.K.K.) di cui ci siamo serviti per le nostre ricerche.

Per preparare l'antigene di Petragnani (2) si pesa una patina bacillare, vi si aggiunge una quantità tripla di cloruro di sodio e si tritura in mortaio di porcellana a lungo (15' 20') in modo da ottenere una pasta omogenea. Poco a poco vi si unisce acqua distillata fino ad ottenere una concentrazione cloruro-sodica dell'1,8 %. Si filtra attraverso cotone, e al filtrato si aggiunge fenolo nella proporzione dell'1 %. Si lascia in riposo per 24 h., indi si decanta. Questa miscela deve essere, poi, diluita a metà con acqua distillata per avere il cloruro di sodio nella concentrazione del 0,9 %.

Questo antigene ha dimostrato di possedere quelli che sono i requisiti essenziali di un buon antigene: stabilità, specificità e sensibilità. Esso sostituisce molto opportunamente le comuni sospensioni di b. di Koch che, a causa della scarsa omogeneità, danno dei risultati irregolari.

Mazzetti, Vanni, Daddi (3) hanno potuto stabilire che la reazione di fissazione del complemento allestita con questo antigene è in grado di svelare l'individuo affetto da tubercolosi, e, in alcuni casi, con reazione più o meno positiva, l'individuo sano solamente allergico alla tubercolina. In casi di allergia tubercolare e di tbc. umana e sperimentale (cavie) Satta e Buonomini (4) hanno pienamente confermato questi dati.

La preparazione dell'antigene parziale di W. K. K. (5) è alquanto più complicata. Dei bacilli disseccati vengono trattati con alcool (96 %) caldo, la miscela viene poi portata in un bagno gelato, quindi si filtra. Al residuo si fa subire l'estrazione con piridina calda in un bagno di olio. La parte del b. tubercolare solubile in piridina, previa purificazione con acetone, viene ripresa con benzolo in modo d'avere una soluzione benzolica all'1 %. A un volume di questa soluzione benzolica si aggiunge il residuo secco di 0,3-0,6 volumi di una soluzione alcoolica all'1 % di lecitina Merck fatta evaporare al momento. Il procedimento ha lo scopo di allontanare le frazioni solubili in alcool freddo e in acetone.

Secondo gli AA. tedeschi specialmente, l'antigene W. K. K. rappresenterebbe nella pratica sierologica della tubercolosi un fattore di progresso. In esso il potere antigene specifico del b. di Koch, attraverso le varie manipolazioni, sarebbe rimasto inalterato, mentre l'aggiunta della lecitina esalterebbe la sensibilità del preparato. Il trattamento con alcool, tra l'altro, avrebbe lo scopo di allontanare la maggior parte delle sostanze che potrebbero eventualmente determinare la positività di una reazione di Wassermann vera e propria.

Eyer (6) di recente ha confermato sperimentalmente che la funzione antigene spetta per intero a una frazione fosfatidica del b. di Koch, mentre le frazioni solubili in alcool freddo e in acetone si comportano, da questo punto di vista, negativamente, e che la lecitina, aggiunta a scopo di attivare l'antigene non altera il risultato della reazione.

Paarmann (7) allo scopo di avere un preparato stabile e sempre pronto per l'uso, ha proposto di riprendere il residuo secco della soluzione benzolica madre di W. K. K. con siero fisiologico e un po' di glicerina fenicata.

Schlesmann (8) consiglia, per rendere più sensibile il preparato, di riprendere l'antigene anzichè con sola soluzione fisiologica con soluzione fisiologica fenicata al 0,3 %.

Le reazione di fissazione del complemento con l'antigene di W. K. K. si deve considerare, secondo il parere di Witebsky e Klingenstein, come l'espressione di una netta reazione tra antigene e anticorpo. In questo senso, anche, chiaramente depongono le prove di assorbimento di Castellani.

È possibile mediante trattamento con bacilli tubercolari allontanare dal siero di un tubercolotico gli anticorpi relativi, mentre batteri eterologhi (per es. b. coli, proteus ecc.) non hanno questa proprietà. Questo assorbimento è elettivo e specifico. Witebsky e Klingenstein (9), infatti, hanno potuto separare dal siero di soggetti affetti contemporaneamente da sifilide e tubercolosi mediante trattamento con b. tubercolari e con estratto di cuore di bue colesterinato gli anticorpi tubercolari da quelli sifilitici.

Daddi e Tonietti (10) hanno confermato, in linea di massima, i risultati di queste esperienze.

Numerosi sono gli AA. che hanno usato specialmente l'antigene di W.K.K. per la fissazione del complemento nella tubercolosi.

Ricorderemo, in ordine cronologico, qui solo quelle pubblicazioni che offrono un interesse particolare sia dal punto di vista della casistica che dei risultati conseguiti.

Klingenstein (11) ha potuto stabilire che le forme tubercolari extrapolmonari, con questo antigene danno più reazioni negative che positive. Numericamente la positività oscilla secondo le diverse localizzazioni. Mentre nella tbc. ossea un terzo dei casi è ancora positivo, nella tbc. della pelle i casi positivi appartengono alla rarità. Il complesso primario dell'infanzia non è per lo più causa di positività. Il maggior numero di casi di tbc. polmonare degli adulti a reazione positiva è dato dalla tisi organica (tisi terziaria nel senso di Ranke). Le forme tubercolari da diffusione ematogena sono per lo più a reazione negativa.

Höring (12) praticando la fissazione del complemento con l'antigene W. K. K. e con l'antigene Klopstock-Neuberg, su sieri di tubercolosi e di soggetti di controllo, ha trovato un largo numero di reazioni specifiche. L'antigene W. K. K. si è dimostrato alquanto più sensibile. In alcuni soggetti clinicamente esenti da tbc. e cioè quattro casi di arteriosclerosi, 4 di artrite cronica deformante, 2 di leucemia, 1 gravidanza, 1 sepsi streptococcica, 1 cistoma ovarico, 1 ipernefroma, la fissazione del complemento è stata positiva.

Brants (13) su 76 sieri di lebbrosi ne trovò 70 positivi; sebbene in alcuni il titolo degli anticorpi fosse alquanto debole.

Blumenthal (14) riferisce che nelle forme essudative di tbc. polmonare è possibile ottenere risultati positivi fino nel 91 % dei casi. Le forme produttivo-cirrotiche mostrano anche una spiccata reattività, mentre per quelle essenzialmente fibrotiche non si può dire altrettanto. Nella tbc. delle ossa, delle articolazioni, della pelle e principalmente, nella cachessia tubercolare l'esito della reazione è per lo più negativo.

Höring (15) nell'asma bronchiale ha trovato un'alta percentuale di reazioni positive nell'assenza di processi tubercolari clinicamente attivi. Su 54 casi si ebbero 13 reazioni positive e 13 dubbie.

Hämel ed Horster (16), su un vasto materiale tubercolare e di controllo, hanno potuto confermare l'alta specificità e sensibilità della reazione di

W. K. K. Degni di particolare menzione, però sono i casi in cui, nell'assenza di una malattia tubercolare si sono avute delle reazioni positive non specifiche e cioè: 8 casi di reumatismo acuto, 2 di gonorrea, 2 di pneumoconiosi, 1 gravidanza, 1 eczema impetiginoso, 1 cancro dello stomaco, 1 sifilide primaria, 1 prurito senile, 1 tumore mediastinico con metastasi, 1 insufficienza cardiaca, 1 carcinoma dell'intestino, 1 nevrosi traumatica, 1 caso di disturbi gastrici. Tuttavia queste reazioni, apparentemente non specifiche, si danno solo nel 2 % circa dei casi.

Witebsky e Klingenstein (17) riferiscono su una statistica di 20.000 casi. La tbc. polmonare degli adulti costituisce il vero dominio della reazione con una positività dell'85 %. La tbc. delle ossa e della pelle e la peritonite tubercolare, per converso, danno una scarsa percentuale di casi positivi. Le reazioni positive su sieri di soggetti apparentemente non tubercolotici figurano nella cifra del 2-4 %.

Nagell (18) su 64 casi di tubercolosi polmonare aperta ebbe con la reazione di W. K. K. e di Meinicke 41 risultati positivi, 19 negativi e 4 dubbi. Su 29 casi di tbc. chiusa 13 positivi, 14 negativi e 3 dubbi. In 8 casi di affezioni ilari 3 positivi e 5 negativi. In questa casistica le reazioni non specifiche figurano nella percentuale di 7,14 %.

Beck e Schedtler (19) su 151 tubercolosi riscontrarono la reazione di W. K. K. positiva nel 63,4 %. Fra i soggetti clinicamente non tubercolotici le reazioni positive non specifiche furono del 3,5 %.

Rordorf (20) ha trovato alquanto scarsa la sensibilità dell'antigene W.K.K. avendo ottenuto nella tbc. polmonare avanzata solo il 46,6 % di casi positivi, nella tbc. polmonare iniziale il 27,2 %, nella tbc. addominale e chirurgica il 14,2 %. Su 52 soggetti affetti da altre malattie vi fu una sola reazione positiva.

Mussi (21) su 286 sieri ha avuto i seguenti risultati:

Tbc. polmonare iniziale, n. casi studiati 24; positivi 58,3%.
» polmonare attiva Koch +, n. casi studiati 121; positivi 84,2 %.
» polmonare stabilizzata Koch —, n. casi studiati 9; positivi 44,4%.
» extrapolmon., n. casi studiati 8; positivi 62,4 %.
Non tbc. n. dei casi studiati 124; positivi 12,9 %.

Biaschoff e Nagell (22) sono del parere che la reazione di W. K. K., e le altre consimili, non possono trovare utile applicazione nella diagnostica pediatrica. Infatti, su 12 casi di tbc. polmonare attiva dell'infanzia ebbero solo 2 reazioni positive, e su 13 casi di tbc. inattiva solo 1.

Ernst (23) ha trovato su 758 casi di tbc. polmonare attiva una percentuale di positività di 62,9 %. La positività aumenterebbe con l'estendersi e la durata della malattia. Negli ammalati nello stadio di generalizzazione (secondo stadio di Ranke) la reazione è riuscita, quasi senza eccezione, negativa; mentre per lo più positiva è stata nei casi di tisi polmonare isolata (terziaria) degli adulti. Secondo l'autore una reazione positiva depone per l'esistenza di una tbc. suscettibile di cura, la negatività della reazione, al contrario non autorizza a conclusioni di sorta.

Moretti (24) su 84 soggetti clinicamente indenni da tbc. ne ha trovati 18 (21 %) con reazione positiva, su 16 sospetti di tbc. (pleurite, peritonite adesiva, polisierosite ecc.) 8 positivi (50 %).

Turrijos e Fuenta Hita (25) hanno esperimentato la reazione di W. K. K. con i seguenti risultati:

Tbc. aperta: casi studiati n. 13; positivi 61 %;

Tbc. chiusa: casi studiati n. 48; positivi 54 %;
Non tbc.: casi studiati n. 29; positivi 48 %

Tre casi dell'ultimo gruppo avevano anche una R. W. positiva.

Joshio Aoki (26), in base allo studio di 263 sieri, ha trovato queste percentuali di positività: 80,9 % nella tbc. attiva; 41,9 % nella tbc. inattiva; 60,7 % nella pleurite; 26,8 % nel sospetto di tbc.; 25,0 % nella tbc. extrapolmonare; 6,9 % nei sieri di controllo.

Dal punto di vista sperimentale, l'A. ha potuto dimostrare che l'uso di bacilli nella tbc. bovina ed aviaria e di altri bacilli acido resistenti (per es. Timotheebazillen) per la preparazione dell'antigene W. K. K. non modifica punto il risultato della reazione. Però, con la prova di assorbimento di Castellani si vede che mentre i b. tubercolari legano completamente gli anticorpi fissatori del complemento del siero del tubercolotico, i « Timotheebazillen » per esempio, ne lasciano libera una parte.

Schlesmann (8), modificando nel senso anzidetto la tecnica della reazione di W. K. K., ha avuto la positività del 63,4 % su 350 casi di tbc. polmonare, del 52,5 % su 61 casi di tbc. degli altri organi, dell'8,3 % su 96 casi di malattie polmonari non tubercolari, e dell'8,8 % su 183 casi di malattie non tubercolari degli altri organi.

Horster (27) riferisce di avere quasi costantemente trovato negativa la reazione di W. K. K. nella tbc. della pelle, dei reni, nelle pleuriti tubercolari, e in genere nelle forme con diffusioni ematogene. Anche quando esista una tisi terziaria polmonare, ma sia di recente avvenuta una disseminazione, la reazione è positiva soltanto nel 60 % dei casi.

Scopo, tecnica e risultati delle nostre ricerche.

Dal cenno sommario che abbiamo fatto di alcune delle più importanti ricerche risulta che lo studio degli anticorpi fissatori del complemento nella tubercolosi è stato affrontato dal lato pratico e scientifico con il più alto interesse, e che esso oggi ha al suo attivo una base sperimentale abbastanza solida e vasta.

Risulta altresì che, per quanto ampia sia stata la sperimentazione, alcuni fatti non appaiono abbastanza chiari e ben documentati. Di essi ricorderemo qui solo quelli da cui abbiamo preso le mosse per le nostre ricerche.

Esisterebbe un gruppo di malattie ad etiologia tubercolare (polisierosite, forme con diffusione ematogena ecc.) in cui gli anticorpi rivelabili con la fissazione del complemento farebbero difetto o quasi.

In alcune malattie, invece, causate da germi che hanno una certa parentela col b. di Koch (lebbra, difterite ecc.) si avrebbe un'alta percentuale di risultati positivi, e lo stesso avverrebbe per altre malattie ad agente tuttora sconosciuto (reumatismo) o privo di qualsiasi affinità col b. di Koch. Inoltre, alcuni stati morbosi caratterizzati da una spiccata labilità globulinica (tumori maligni ecc.) determinerebbero, a somiglianza di quanto avviene per la reazione di Wassermann, frequentemente positività della reazione.

L'uso di due o più antigeni, poi, oltre ad essere di reciproco controllo, servirebbe a svelare una certa percentuale di casi positivi che tali non risulterebbero con un solo antigene.

Fatte queste premesse, dobbiamo dire che lo scopo delle nostre ricerche non è stato, infatti, quello di portare un contributo qualsiasi alla statistica della diagnosi sierologica della tubercolosi, cosa che, come abbiamo visto, è già stata fatta ampiamente da altri, ma di considerare il problema da un

punto di vista, diremo così, indiretto, e cioè sia dal lato delle reazioni non specifiche, allargandone la casistica relativa, sia dal lato della sensibilità della reazione con due antigeni diversi (uno integrale e uno parziale) nell'ambito di particolari forme di tubercolosi.

Gli antigeni che noi abbiamo adoperato contemporaneamente per lo stesso siero sono quello parziale di Witebsky Klingenstein Kuhn e quello integrale di Petragnani, preparati nella maniera anzidetta.

Per l'allestimento delle prove, dato che non esiste un metodo « standard », a scanso di equivoci nella interpretazione dei risultati, crediamo non privo d'interesse dare alcuni ragguagli sulla tecnica da noi seguita.

I sieri dei pazienti sono stati sempre inattivati mediante riscaldamento per mezz'ora a 56° e quindi diluiti a 1:5. Per complemento abbiamo usato siero di cavia diluito a 1:15, per miscela emolitica globuli rossi di montone al 5 % più quattro unità emolitiche.

Preparazione dell'antigene W. K.K. per la ricerca: una quantità misurata di soluzione benzolica viene posta in una piccola capsula di porcellana. Si fa evaporare completamente il benzolo a bagno maria a 60°-80° e si raccoglie subito il residuo, stemperando accuratamente, in soluzione fisiologica in modo da ottenere un volume doppio della soluzione originaria in benzolo. Per ottenere una buona sospensione dell'antigene è necessario procedere alla seguente maniera. Al residuo secco si aggiungono prima solo 2 o 3 gocce di soluzione fisiologica e col fondo di una provetta si rimesta bene fino a che sia completamente ripreso e ridotto a una pasta omogenea, si aggiungono altre due gocce di soluzione fisiologica e si rimesta di nuovo, quindi viene aggiunto tutto il resto della soluzione fisiologica. In questo modo si ha l'antigene pronto per l'uso.

Allestimento della prova: La ricerca è di natura quantitativa, usando quantità decrescenti di antigene. In una serie di sei provette si mette rispettivamente 0,25 cc. della sospensione dell'antigene e antigene diluito a 1:3, 1:9, 1:27, 1:81, 1:243. Una settima provetta che contiene soltanto 0,25 cc. di soluzione fisiologica (controllo del siero) chiude la serie. Nelle provette con l'antigene si aggiunge 0,25 cc. del siero in esame inattivo e diluito a 1:5. In una serie controllo (controllo dell'antigene) il siero del paziente viene sostituito con 0,25 cc. di soluzione fisiologica. Subito dopo si aggiunge a tutte le provette della serie 0,25 cc. per ognuna del complemento diluito a 1.15. Le miscele vengono digerite in termostato (37°) per ore 1 1/2. Segue l'aggiunta di 0,5 cc. di miscela emolitica, dopo di che si ripone il tutto nuovamente in termostato.

Lettura e giudizio del risultato delle ricerche: La lettura viene fatta al momento in cui si ha emolisi completa nei controlli, una seconda lettura si può fare a distanza di ore $\frac{1}{2} - 1$. Certi sieri di tubercolotici reagiscono soltanto con le dosi più alte di antigene, altri invece soltanto con le dosi medie e più basse.

Come sicuramente positivi vanno considerati quei sieri che almeno con due dosi di antigene mostrano alla prima lettura una inibizione completa dell'emolisi.

L'antigene integrale di Petragnani si distribuisce in quantità di 0,25 cc. in una serie di sei provette nelle seguenti diluizioni: 1:4, 1:6, 1,8, 1,12, 1:16, 1:24.

Per il resto si procede come per l'antigene di W. K. K. se si eccettui che la maturazione in termostato della serie delle provette prima dell'aggiunta della miscela emolitica deve durare un'ora anzichè ore 1 1/2. La lettura viene fatta come sopra.

Per le nostre ricerche ci siamo valsi principalmente degli ammalati degenti nella R. Clinica Medica tra il febbraio e il settembre del 1936, che abbiamo scelto secondo le direttive di indagini anzidette. Alcuni ammalati ci sono stati gentilmente messi a disposizione dalla R. Clinica delle Malattie Tropicali e Subtropicali, e dagli Ospedali.

Per certi gruppi di malattie ci siamo dovuti limitare, talora, anche a un solo caso, dato che non ci è stato possibile trovarne di più.

Come risulta dalle seguenti tabelle, abbiamo seguito un procedimento analitico, per quanto limitato soltanto a pochi casi; ma siamo convinti che ciò sia giustificato dal fatto che nella letteratura fino adesso manca uno studio veramente sistematico della fissazione del complemento con almeno due antigeni tubercolari nelle più svariate malattie di natura infettiva, neoplastica, degenerativa ecc.

La sintesi verrà dopo, quando si sarà accumulato materiale sufficiente per un giudizio di insieme.

Per controllare la specificità delle nostre reazioni, come di tante altre, bisogna servirsi di materiale che sia stato studiato a fondo sia dal lato clinico che delle ricerche sussidiarie.

Non vi è dubbio che gli ammalati di ambulatorio non sono infatti adatti allo scopo.

Facciamo adesso alcune considerazioni sui risultati delle nostre ricerche.

*
* *

Abbiamo esaminato in tutto 330 casi: di questi solo 52 appartengono alla tubercolosi in varie forme cliniche, gli altri 278 riguardano malattie ad etiologia non tubercolare. Mentre con l'antigene parziale di W. K. K. abbiamo avuto in complesso 51 reazioni positive, di cui 14 nell'ambito delle malattie tubercolari, l'antigene di Petragnani ha dato 13 risultati positivi nella tbc. e nelle altre malattie 29 in luogo dei 37 dell'antigene di W. K. K. Nelle malattie non tubercolari, cioè, la percentuale delle reazioni positive con l'antigene W. K. K. è di 13,30 %, con l'antigene di Petragnani 10,43 %. I casi positivi con due antigeni sono stati 23 di cui 10 nella tubercolosi, quelli con un solo antigene 47.

Dall'esame di queste cifre si possono trarre alcune deduzioni di una certa importanza. L'antigene di Petragnani mostrerebbe nei riguardi della tbc. quasi la stessa sensibilità dell'antigene di W. K. K, mentre di questo sarebbe meno sensibile nelle malattie non tubercolari; il che val quanto dire che *esso sarebbe dotato di una maggiore specificità*. Resta sempre, però, da stabilire se nella maggior parte dei casi di malattie non tubercolari non esista anche una « spina » di tbc. non svelabile alla più attenta investigazione clinica; nel qual caso la sensibilità non andrebbe a scapito della specificità della reazione. Tra le malattie tubercolari, come si è detto, dieci casi hanno reagito positivamente con i due antigeni, sette con un solo antigene. L'uso di due antigeni in questo caso contribuirebbe, cioè, ad allargare le possibilità della sierodiagnostica della tubercolosi, alla stessa guisa di quanto avviene oggi per la sifilide mediante le diverse reazioni che si eseguono contemporaneamente alla R. W.

Casi studiati (*).

Diagnosi	N. casi studiati	Antigene tubercol. di Witebsky Klingenstein Kuhn			Antigene tubercol. di Petragnani			N. casi positivi con 2 antigeni	N. casi positivi con 1 antigene	N. casi negativi con 2 antigeni
		++	+	–	++	+	–			
Tbc. polmon. fibro-ulcer.	6	4	1	1	3	2	1	5	0	1
Tbc. ulc.-cas. a foc. bronco-pneumonici dif.	3	0	0	3	0	0	3	0	0	3
Broncopneumonite caseosa	4	0	0	4	2	0	2	0	2	2
Tbc. apicale	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Lobite tuber.	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2
Tbc. miliare	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Pleurite ess.	13	1	1	11	1	1	11	2	0	11
Cortico-pleurite apicale	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
Polisierosite	7	0	3	4	1	0	6	1	2	4
Peritonite tbc.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Meningite tbc.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Empiema tbc.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Otite tbc.	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2
Linfogranulomatosi tbc.	5	0	1	4	0	0	5	0	1	4
Eritema nod.	4	2	0	2	1	1	1	2	1	1
Lebbra tub.	2	2	0	0	2	0	0	2	0	0
Sifilide terz.	22	2	1	19	1	2	19	2	2	18
Tabe dorsale	4	1	1	2	0	0	4	0	2	2
Difterite	6	2	1	3	1	2	3	1	4	1
Malaria	9	0	2	7	0	1	8	1	1	7
Tumori maligni	22	1	2	19	0	0	22	0	3	19
Gravidanza	6	2	0	4	0	0	6	0	2	4
Puerperio	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Reumatismo artic. acuto	13	0	0	13	0	0	13	0	0	13
Chorea minor	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Melitense	7	2	1	4	0	1	6	0	4	3
Linfogranuloma maligno	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2
Leucemia miel.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Polmonite franca	6	0	0	6	0	0	6	0	0	6
Broncopolmonite	4	0	1	3	0	0	4	0	1	3
Ascesso polm.	4	0	0	4	0	0	4	0	0	4
Asma bronchiale	15	2	1	12	0	0	15	0	3	12

Diagnosi	N. casi studiati	Antigene tubercol. di Witebsky Klingenstein Kuhn			Antigene tuberco. di Petragnani			N. casi positivi con 2 antigeni	N. casi positivi con 1 antigene	N. casi negativi con 2 antigeni
		++	+	–	++	+	–			
Bronchite cronica	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Mediastinite callosa	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Glomerulonefrite acuta e cronica	11	1	0	10	1	0	10	1	0	10
Localizzazioni secondarie gonococciche	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5
Sepsi	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5
Ascesso amebico epat.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Gengivite purulenta	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Tifo addominale	10	2	0	8	1	0	9	1	1	8
Colite	6	1	0	5	1	0	5	1	0	5
Colecistite calcol.	5	0	0	5	0	1	4	0	1	4
Ittero-angiocol.	3	0	1	2	0	0	3	0	1	2
Neuriti reum.	6	0	0	6	0	0	6	0	0	6
Angina foll.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Pielite	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2
Influenza	4	0	0	4	0	0	4	0	0	4
Oculorinite da fieno	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Morbo Nicolas-Favre	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0
Perinefrite	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Febbre esantematica	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Pericardite	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Anemia post-emorragica	5	0	0	5	0	1	4	0	1	4
Scompenso cardiaco	17	1	0	16	1	1	16	1	1	16
Spondilosi riz.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Distrofia muscolare progressiva	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2
Anemia ipocr.	3	0	0	3	0	0	3	0	0	3
Vizio cardiaco	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2
Anemia pernic.	5	0	0	5	1	0	4	0	1	4
Uremia	3	0	0	3	0	0	3	0	0	3
Pellagra	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Morbo Werlhof	1	0	0	2	0	0	1	0	0	1
Morbo Flaiani-Basedow	2	1	0	1	1	0	1	1	0	1

Diagnosi	N. casi studiati	Antigene tubercol. di Witebsky Klingenstein Kunn			Antigene tubercol. di Petragnani			N. casi positivi con 2 antigeni	N. casi positivi con 1 antigene	N. Casi negativi con 2 antigeni
		++	+	—	++	+	—			
Nevralgia trigemino	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Calcolosi renale	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Idronefrosi	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Morbo di Parkinson	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2
Cirrosi epatica	4	0	0	4	1	0	3	0	1	3
Ulcera duod.	4	2	0	2	0	2	2	1	2	1
Arteriosclerosi	10	0	0	10	0	1	9	0	1	9
Etilismo	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Enfisema polm.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Diabete mell.	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5
Linfosarcomatosi di Kundrat	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Ptosi viscerale	2	1	1	0	0	1	1	1	1	0
Duodenite	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Nevrosi traum.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Ascesso subfren.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Reumatismo cron.	3	0	0	3	0	0	3	0	0	3
Obesità ipofis.	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
Sclerosi laterale amiotrofica	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Mal perforante del piede	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Sclerosi a placche	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Morbo di Hanot	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0

(*) Con ++ sono contrassegnati i risultati fortemente positivi.

(*) Con + quelli debolmente positivi, con — quelli negativi.

Qualora, però, non fosse possibile allestire le prove con più antigeni, dovendosi limitare a uno solo, noi consigliamo, in base alla nostra esperienza, di preferire quello integrale di Petragnani. Esso, infatti, contiene tutti i partigeni del bacillo tubercolare, e dispone quindi, nell'ambito della tubercolosi, di un campo di reazione più vasto.

Particolarmente, poi, per quanto riguarda la tubercolosi, data l'esiguità della nostra casistica non ci sentiamo autorizzati a trarre una qualsiasi conclusione. Comunque, in linea di massima, ci pare confermato quanto è già stato osservato da Klingenstein, Ernst, Horster, ed altri a proposito della negatività della reazione nella tbc. extrapolmonare nelle forme di tubercolosi da disseminazione ematogena o in istadio di generalizzazione, nella pleurite in particolare ecc.

Vogliamo, però notare che di quattro casi di eritema nodoso contusiforme i cui rapporti con la tbc. sono ammessi dalla maggioranza degli AA.,

due sono stati positivi con ambo gli antigeni, uno con un solo antigene, e uno negativo.

La lebbra è la malattia che conta la percentuale più alta di risultati positivi, forse, più della tubercolosi stessa. Come abbiamo visto, Brants su 76 lebbrosi ne trovò 70 con reazione positiva (92,1 %). Nel nostro materiale il contenuto più forte di anticorpi lo hanno mostrato appunto i due casi di lebbra tuberosa. Fino nell'ultima provetta con la massima diluizione dell'antigene non esisteva alcuna traccia di emolisi. Questo risultato non appare più tanto sorprendente quando si consideri la stretta parentela (comunanza di ricettori) esistente tra il « Mycobacterium leprae » e il « Mycobacterium tuberculosis », e l'abbondanza con cui il bacillo di Hansen pullula nelle lesioni lebbrose.

La fissazione del complemento con antigeni tubercolari potrebbe trovare, dunque, a ragione, largo impiego nella diagnosi sierologica della lebbra, tutte le volte, beninteso, che si possa escludere una tbc. polmonare. Seguendo la terminologia di Witebsky (28) chiameremo « non caratteristiche » queste reazioni date da germi similtubercolari, in contrapposto alle reazioni « aspecifiche » legate alla presenza del siero di una particolare labilità globulinica. Mentre le prime sono l'espressione di una reazione che avviene sempre tra antigene e anticorpo, le reazioni aspecifiche sono precisamente la risultante delle proprietà fisico-chimiche degli antigeni adoperati e della labilità aspecifica delle proteine del sangue (« die Resultante aus den physicochemischen Eigenschaften der benutzten Antigenreagentien und der unspezifischen Labilisierung der Bluteiweisstoffe »).

Accanto alla lebbra l'altra malattia che, per le stesse ragioni di affinità etiologica, determina frequentemente delle reazioni non caratteristiche è la difterite. Boquet, Nègre, Witebsky e Krah lo hanno dimostrato su larga base. A questo proposito, anzi, Brackmann avverte di ricercare attentamente il bacillo difterico quando in presenza di una reazione positiva, il reperto polmonare sia negativo. La nostra esperienza, per quanto limitata (sei casi) conferma solo in parte queste vedute. Abbiamo avuto un unico caso positivo con i due antigeni, quattro positivi con un solo antiegne, e uno negativo.

Tumori maligni, gravidanza, infezioni gonococciche, che figurano tra le cause più comuni di labilità ematica, non hanno dato nella nostra statistica granchè di quelle reazioni aspecifiche di cui parlano molti AA. Nessuno dei 34 sieri presi in esame è stato positivo con tutti i due gli antigeni.

Witebsky e Klingenstein (17) ammettono che la sifilide determini nel 6-7 % dei casi reazioni positive. Questa cifra supera solo di poco la cifra delle reazioni positive con sieri di soggetti clinicamente non tubercolotici, che secondo detti AA. sarebbe del 2-4 %. Nella nostra casistica su 26 sieri Wassermann-positivi 2 sono stati positivi con ambo gli antigeni e 4 con un solo antigene. Dobbiamo avvertire che mai abbiamo riscaldato i nostri sieri e 62°-64°, come consigliano alcuni nell'intento di evitare la positività dovuta unicamente alla sifilide. Se è pur vero che, per lo più, gli anticorpi della tubercolosi resistono anche a 65°-67°, mentre quelli della sifilide generalmente scompaiono a 62°-64°, questo espediente di tecnica non è consigliabile in linea generale dato che risulta da alcune ricerche che anche la reattività dei sieri dei tubercolotici, per lo meno, si attenua al di sopra di 56°.

Anche la malaria, che è tra le malattie più incriminate, ha dato qualche risultato positivo; su 9 casi uno con due antigeni, e uno con un solo antigene.

Su 13 casi poi di reumatismo articolare acuto, 3 di reumatismo cronico, 6 di neuriti reumatiche, 1 di chorea minor, non abbiamo avuto il minimo accenno a positività, mentre Hämel e Horster attribuiscono, come si è visto, al reumatismo una spiccata tendenza alle reazioni positive.

Lo stesso contrasto, presso a poco, esiste per quanto riguarda l'asma bronchiale, tra i nostri risultati, essenzialmente negativi, e quelli di Horing.

Per i casi di ptosi viscerale, ulcera duodenale, morbo di Flaiani-Basedow con reazione positiva ci è giocoforza essere molto riservati nell'interpretarli dato che si trattava di soggetti molto defedati in cui, per lo meno, il sospetto di una tubercolosi latente appariva ben fondato.

Secondo la nostra casistica, tra le malattie infettive che più facilmente danno delle reazioni positive, in ispecie con l'antigene W. K. K., sarebbe la melitense. Tre casi su 7 sono stati positivi col W. K. K. e uno col Petragnani.

Questo dato appare tanto più degno di menzione, in quanto, essendo la melitense una malattia ad andamento clinico subacuto e, per giunta, con una certa tendenza alle manifestazioni respiratorie e perfino emoftoiche (Introzzi 29), con molti punti di contatto cioè, almeno dal lato semeiologico con la tubercolosi, un risultato positivo della fissazione del complemento potrebbe vieppiù consolidare un errore diagnostico. Ricorderemo, peraltro, che sono stati segnalati nella letteratura non rari casi di agglutinazione, anche a titolo piuttosto elevato, delle brucelle melitense e paramelitense da parte dei sieri di tubercolotici.

Nel tifo addominale la positività è stata molto più modesta. Su 10 abbiamo avuto un solo caso positivo con due antigeni e uno positivo con un solo antigene. Come dobbiamo interpretare i risultati positivi delle malattie da infezione il cui germe non ha alcuna parentela biologica col b. di Koch? Lasciando da parte la questione dei focolai tubercolari latenti, siamo autorizzati a parlare semplicemente di reazioni anamnestiche nel senso di Conradi e Bieling? Può cioè l'infezione in parola costituire quello stimolo aspecifico atto a far ricomparire in circolo quegli anticorpi complemento fissatori che altro non sono se non il ricordo di una malattia tubercolare da tempo guarita e dimenticata? E perchè, poi, solo alcuni germi (per es. brucelle) e non altri (pneumococchi, streptococchi ecc.) possono essere la determinante di queste reazioni anamnestiche?

Bisogna confessare che, allo stato attuale delle nostre conoscenze sierologiche e batteriologiche, non si ha nessun fondamento per sostenere con fatti bene accertati una qualsiasi ipotesi in proposito.

Non crediamo più di soffermarci particolarmente sugli altri gruppi di malattie. Le tabelle consentono di farsi un'idea abbastanza chiara dell'andamento dei risultati. Ci basti dire che in tutte le altre malattie infettive, degenerative, da carenza, ecc., tolto qualche raro risultato positivo, la maggior parte delle reazioni sono state negative, e con ciò resta confermata, in linea di massima, la specificità dell'antigene di W. K. K. e di Petragnani.

RIASSUNTO.

Per quanto vasta sia stata nella tubercolosi la sperimentazione sulle prove di fissazione del complemento, alcuni punti dell'importante problema ancora appaiono poco ben definiti, o, comunque, non suffragati da sufficienti ricerche.

Specialmente, in riferimento alla specificità di dette prove abbiamo creduto degno di interesse procedere alla revisione di alcuni dati controversi o

non controllati della letteratura, non trascurando, peraltro, il quesito della sensibilità nell'ambito delle malattie tubercolari.

Sono stati studiati, a questo scopo, con due antigeni, uno parziale (Witebsky Klingenstein Kuhn) e uno integrale (Petragnani), 330 sieri, di cui 52 provenienti da tubercolotici e 278 da pazienti affetti da malattie infettive, neoplastiche, degenerative ecc.

Dalle ricerche eseguite risulta quanto segue. L'antigene parziale di W.K.K. e quello integrale di Petragnani dimostrano di possedere, presso a poco in pari misura, un alto grado di sensibilità e specificità.

Nella tubercolosi nello stadio di tisi terziaria nel senso di Ranke questi antigeni si mostrano molto attivi, mentre in alcune forme di tubercolosi polmonare (forme generalizzate e con disseminazione ematogena in genere) ed extrapolmonare (polisierositi, meningiti, linfogranulomatosi ecc.) quasi costantemente falliscono.

Fra le malatite dovute a germi che abbiano parentela col b. di Koch e che con esso quindi abbiano anche dei « ricettori » in comune è senza dubbio la lebbra che dà la percentuale più alta dei risultati positivi. La difterite viene al secondo posto. Witebsky consiglia di chiamare queste reazioni « non caratteristiche » essendo esse sempre l'espressione di una reazione che avviene tra antigene e anticorpo, mentre il termine « aspecifiche » deve essere riservato alle reazioni che sieno dovute alla presenza nel siero di una particolare labilità globulinica.

Un certo grado di positività si nota, inoltre, in alcune malattie infettive che fino adesso non sono state prese in particolare considerazione, nella melitense per es., e, in misura più modesta, nel tifo addominale, Per queste malattie, tuttavia, non vi è concordanza di comportamento tra i due antigeni, al contrario di quello che avviene, generalmente, nella tubercolosi.

Prescindendo dal fatto che è sempre possibile, in ultima analisi, prospettare per queste reazioni l'ipotesi di un focolaio latente di tubercolosi, resterebbe da chiarire la natura del fenomeno.

Non appare probabile trattarsi delle cosidette « reazioni anamnestiche » (Conradi e Bieling) in quanto che altre malattie (polmoniti, sepsi, focolai suppurativi ecc.), anch'esse a decorso febbrile ed accompagnate da profonde modificazioni dello stato umorale nulla determinano di consimile

Allo stato attuale delle nostre conoscenze sierologiche e batteriologiche non possiamo avanzare nessuna ipotesi soddisfacente per la soluzione di questo quesito.

Il reumatismo e l'asma bronchiale, contrariamente a quanto hanno trovato altri AA. (Hämel-Horster e Horing), non figurano, certo, nella nostra casistica tra le cause più frequenti di positività. Riguardo poi alle reazioni aspecifiche propriamente dette in caso di gravidanze, di tumori maligni ecc. per la nostra esperienza dobbiamo essere molto scettici nell'ammetterle.

I risultati negativi nella grande maggioranza delle altre malattie confermano, sempre con le dovute riserve, l'alto grado di specificità dell'antigene di W. K. K. e, in particolare, di quello di Petragnani.

BIBLIOGRAFIA.

1) BESREDKA. C. r. Soc. Biol., 119, 252, 1935.
2) PETRAGNANI. Boll. Ist. Sier. Milanese Fasc., 9, 1931.
3) MAZZETTI VANNI DADDI. Boll. Ist. Sier. Milanese Fasc., V, 1932.
4) SATTA BUONOMINI. Boll. Ist. Sier. Milanese Fasc., V, 1935.
5) WITEBSKY KLINGENSTEIN KUHN. Klin. Wschr., n. 23, 1931.

6) Eyer. Z. Immun. Forschg., Bd. 85, 1935.
7) Paarmann. Dtsch. tierärztl. Wschr., S. 68, 1934.
8) Schlesmann. Z. Immun. Forschg., Bd. 85, 1935.
9) Witebsky Klingenstein. Klin. Wschr., H. 2, 1932.
10) Daddi Tonietti. Comun. R. Acc. Fisiocratici, Siena, 29, VII, 1932.
11) Klingenstein. Klin. Wshr. Ig., 10 S., 2329, 1931.
12) Höring. Z. Tbk., Bd. 65, 1932.
13) Brants. Dermat. Wschr., H. 52, 1932
14) Blumenthal. Tagung der Deutschen Tuberkulose-Gesellschaft, 19-20, V, 1933.
15) Höring. Med. Klin., H. 29, 1933.
16) Hämel Horster. Klin. Wschr., H. 13, 1933.
17) Witebsky Klingenstein. Erg. ges. Tbk-forschung, Bd. 5, Thieme Leipzig, 1933.
18) Nagel. Klin. Wschr., H. 27, 1933.
19) Beck Schedtler. Klin. Wschr., H. 33, 1933.
20) Rordorf. Il Policlinico, Sez. Med., I, XII, 1934.
21) Mussi. Riv. Pat. e Clin. Tbc., n. 5, 1934.
22) Bischoff Nagell. Arch. Kinderheilak, 101, 74, 1934.
23) Ernst. Klin. Wschr., H. 23, 1934.
24) Moretti. Giorn. Batt. e Immun., XII, 1934.
25) Torrijos Fuenta Hita. Rev. espan. Tbc., VII, n. 43, 1935.
26) Yoshio Aoki. Z. Immun. Forschg., Bd. 85, 1935.
27) Horster. 47 Kongress der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 24-29, III, 1935.
28) Witebsky. Klin. Wschr., S. 1068, 1931.
29) Introzzi. Boll. Soc. Med. Chir., Catania, IV, 6 giugno 1936.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Parma
Direttore: Prof. G. Melli

Vitamina C e fragilità capillare.

I. - L'influenza della vitamina C, somministrata per via endovenosa, sulla resistenza capillare in condizioni normali e patologiche (diatesi emorragiche).

Dott. L. Cotti, assistente

La sindrome emorragica presente nello scorbuto trova il suo fattore patogenetico, probabilmente il fondamentale (*), in uno stato di angio-psatirosi capillare determinato da peculiari alterazioni delle pareti vasali consecutive alla carenza in vitamina C. Tale stato, oltre che attraverso le manifestazioni emorragiche spontanee è ben rilevabile mediante le comuni prove di fragilità capillare. Questa ultima possibilità, assieme alla precocità di comparsa della fragilità capillare nell'avitaminosi C è stata sfruttata per mettere in evidenza stati di carenza in vitamina C non ancora arrivati alla sindrome dello scorbuto conclamato, quegli stati cioè che vanno sotto il nome di prescorbuto e di scorbuto latente (**).

(*) Secondo alcuni AA. il fattore fondamentale di emorragia nello scorbuto sarebbe rappresentato da un difetto di coagulazione. Lo stesso Chevallier (1) però che ritiene il difetto di coagulazione come l'unica stigmate di questa diatesi emorragica, riconosce che essa si avvicina di più alle emofilo-emogenie che alle emofilie.

(**) Lo stato prescorbutico, secondo i criteri del Meyer attualmente condivisi dalla maggior parte degli AA., allude alla fase iniziale dello scorbuto manifesto nella quale

Che la fragilità dei capillari sia una delle manifestazioni precoci dello scorbuto è stato più recentemente dimostrato da Dalldorf (2). Nelle cavie a dieta scorbutica questo A. potè osservare già dopo 48 ore dall'inizio della dieta un'evidente diminuzione della resistenza capillare valutata con metodo quantitativo, che andava poi accentuandosi col proseguire del trattamento, mentre ritornava rapidamente alla norma non appena si cessava la dieta.

Hess e Fisch (3) per i primi osservarono che il segno del laccio è positivo nello scorbuto e per i primi prospettarono la possibilità di valersi di questo segno per svelare stati minori di denutrizione in vitamina C., dai minimi gradi a quelli più avanzati, vicini alla fase conclamata dello scorbuto, ma non ancora altrimenti manifesti. Successive osservazioni di A. F. Hess, Meyer, Friederichsen, Ohnell confermarono quelle di Hess e Fisch.

In particolar modo Ohnell (4) nel 1928 ha portato un contributo in argomento occupandosi sopratutto degli stati di scorbuto che possono apparire negli individui sottoposti ad una dieta povera in vitamina C. in occasione del trattamento di svariate forme morbose gastro-intestinali (*) (ulcere, catarri gastrointestinali). L'A. dopo aver ricordati i disturbi di ordine generale che possono apparire in tali condizioni (stanchezza, oppressione, sonnolenza, dolori reumatici, pelle secca con cheratosi, anemia, ecc.) e le alterazioni dentarie (oggetto di uno studio a parte del Westin) mise in evidenza mediante la prova del laccio un frequente stato di fragilità capillare e ne segnalò l'importanza per svelare stati di scorbuto latente dopo aver osservato che colla somministrazione di vitamina C. sotto forma di succhi vegetali freschi la prova diventava negativa o almeno si riduceva fortemente. Ma è stato sopratutto il Göthlin (6) che dal 1931 al 1933 ha condotto ricerche sistematiche in argomento a conclusione delle quali è arrivato ad identificare la risposta alla prova del laccio, da lui eseguita con una tecnica particolare, come test dello standard individuale in vitamina C.

La tecnica seguita da Göthlin consisteva nell'applicare il bracciale di gomma ad una pressione di 50 mm. di Hg per 15' contando poi il numero delle petecchie che comparivano entro un cerchio di 6 cm. di diametro disegnato all'altezza della piega del gomito. Il limite massimo fissato dall'A. nel normale era di 6 petecchie; 7-8 petecchie rappresentavano il valore di mezzo; a valori superiori la prova era da considerarsi positiva e deponeva senz'altro per l'esistenza di un'ipovitaminosi C. E ciò non soltanto in individui non sofferenti per altre condizioni morbose, ma anche in pazienti affetti da malattie varie (v. ante).

Con un numero di petecchie superiori ad 8 l'A. saggiava ulteriormente la fragilità capillare a 35 mm. Hg. Lo schema riportato dal Göthlin per la graduazione dei valori di resistenza capillare è il seguente:

1° grado: nessuna petecchia
2° » petecchie non superiori a 6
3° » » superiori a 6 a 50 mm., nessuna petecchia a 35 mm.
4° » 2 petecchie alla pressione di 35 mm.

Con la sua prova Göthlin osservò che adulti sani sottoposti a dieta scorbutica, cui veniva aggiunta una determinata razione di succo di aranci, ri-

sono già evidenti, seppure in lieve grado, alcuni dei segni tipici della malattia, mentre per scorbuto latente si deve intendere uno stato di carenza in vitamina C, che può essere messo in evidenza soltanto con opportuni artifici.

(*) Gravi manifestazioni di scorbuto in 3 pazienti sottoposti a trattamento dietetico per ulcera gastrica sono ricordati anche da P. B. Davidson (5).

spondevano positivamente se ad essi veniva ridotto il quantitativo di succo somministrato, mentre la prova diventava negativa ritornando a dare loro per un certo tempo succo in quantità sufficiente.

In analoghe ricerche svolte sugli scolari di Upsala ed in soggetti a dieta vegetariana l'A. mise in evidenza ulteriormente l'esistenza di un parallelismo fra le variazioni della resistenza capillare ed il contenuto in vitamina C della dieta. Nelle ricerche sugli scolari di Upsala il Göthlin riscontrò che il 18 % di questi presentava prova del laccio positiva (si trattava per lo più di ragazzi provenienti da quartieri poveri e poveramente alimentati); colla somministrazione di 1, 2 aranci al giorno la prova diventava negativa. L'A. ne escluse che la deficienza in vitamina C nella dieta rendeva positiva la prova del laccio mentre viceversa la prova del laccio positiva poteva essere tenuta come indice di uno stato di avitaminosi e ciò non solo nei soggetti sani, ma anche in quelli affetti da svariate forme morbose (eccettuata soltanto qualcuna di esse). La risposta alla prova del laccio da lui elaborata assumeva così significato di test dello standard individuale in vitamina C. Fra le condizioni morbose nelle quali la prova poteva esser tenuta come tale il Göthlin elencò gli stati di arteriosclerosi pura, la tubercolosi polmonare apirettica, le ulceri gastriche non complicate, le enteriti croniche e gli stati di achilia gastrica. In queste ultime condizioni morbose la fragilità capillare, osservata successivamente da altri ricercatori (Schultzer), era riferibile ad una carenza in vitamina C, per una abnorme distruzione della vitamina nell'ambiente alcalino del succo gastrico e per un deficiente assorbimento di essa nel tubo gastrointestinale. La prova poteva invece avere meno valore nei soggetti sofferenti di nefrite (albuminuria), essendo noto che tali condizioni comportano di per sè una diminuita resistenza dei capillari e negli individui già sofferenti per malattie infettive acute varie (morbillo, scarlattina, difterite), potendo la diminuzione della resistenza capillare determinata da queste condizioni morbose persistere a lungo.

Ricerche di Falk e Gedda (7) in collaborazione con lo stesso Göthlin sugli scolari di Norrbotten, a nord del circolo polare artico, servirono a confermare ulteriormente le vedute dell'A. Del tutto analogamente Stoking (8) e Lindberg (9), sempre in regione nordica, si valsero della misura della resistenza capillare col metodo di Göthlin, come test dello stato di nutrizione in vitamina C particolarmente nei fanciulli.

Non sono mancate voci contrarie alle vedute del Göthlin, F. Hess (10), ricordò che è possibile trovare notevoli variazioni individuali nella modalità di reazione alla prova del laccio e, pur ammettendo che in individui sofferenti di scorbuto latente od in atto essa possa dare una risposta più intensa, affermò che la reazione non poteva essere usata per valutare il grado di carenza in vitamina C.

Anche l'Hultgren (11) (1933), in base ad esperimenti di controllo eseguiti su 50 ammalati affetti da forme morbose diverse si dichiarò dubbioso circa l'attendibilità della prova del Göthlin come indice dello stato di nutrizione in vitamina C avendo ottenuto risultati oltremodo irregolari in prove successive praticate a breve distanza di tempo (due ore) negli stessi soggetti. Si ricordi però a questo proposito come da qualcuno si sostenga (Lunedei) l'inattendibilità delle prove del laccio ripetute nello stesso soggetto a breve distanza di tempo anche se sono eseguite su braccio diverso, data la possi-

bilità di fenomeni di refrattarizzazione e di sensibilizzazione anche a distanza verso le manifestazioni emorragiche da stasi provocata.

Recentemente Gabbe (12), in occasione della determinazione del tasso di vitamina C del siero, tasso da lui trovato in 80 ammalati di forme morbose diverse oscillante fra mmg. 0,14 e 1,21 %, avendo eseguito contemporaneamente in un gruppo di questi pazienti la prova del Göthlin riscontrò che sopratutto gli individui che presentavano valori di acido ascorbico al disotto del 0,4 % mostravano un numero di petecchie aumentato. Osservò pure però che, pur aumentando mediante un'alimentazione ad hoc il tasso del siero in vit. C la prova del laccio rimaneva spesso immodificata: l'A. concluse per l'intervento di altri fattori oltre quello della carenza in vitamina C nel determinismo del segno del laccio. Già altra volta del resto anche noi abbiamo fatto osservare quante volte il segno del laccio sia stato ritenuto indice di questa o quella insufficienza organica in base al suo ripetuto riscontro in tali condizioni morbose (così nell'insufficienza ovarica: Seyderhelm e Heinemann (13); nell'insufficienza epatica: P. E. Weil (14); nei disturbi del sistema nervoso vegetativo: Schour (15) dimostrandosi in tutte queste occasioni la tendenza a volerne monopolizzare il significato.

Schultzer (16) nel 1934 su ampio materiale ospitaliero esaminò le varie condizioni morbose nelle quali la prova del Göthlin risultava positiva avendo particolare riguardo per gli stati di carenza in vitamina C. Dei 42 soggetti riscontrati positivi sopra un complesso di 145 casi l'A. ritenne che soltanto in 25 si potesse affermare l'esistenza di un'ipovitaminosi da carenza alimentare, comprovata dal fatto che coll'aggiunta alla dieta di 1, 2 aranci al giorno la fragilità capillare subiva una notevole riduzione fino al livello normale. In una parte di questi casi l'anamnesi deponeva per una carenza alimentare in vitamina C prima del loro ingresso in Ospedale: gli altri erano soggetti sottoposti ad un trattamento dietetico povero in vitamina per malattie varie del tubo gastrointestinale (ulceri gastriche e duodenali, dispepsie, ecc.). Un gruppo speciale era formato da pazienti con achilia gastrica, condizioni che, come abbiamo già ricordato, si ritengono favorevoli ad una abnorme distruzione di vitamina C prima del suo assorbimento [Göthlin e recentemente Stepp (17)]. L'A. però solamente in 3 casi dei 10 con achilia trovò che la resistenza capillare ritornava normale con l'aggiunta alla dieta di vitamina C (limoni o aranci), rimanendo negli altri immodificata anche con l'aggiunta alla vitamina di acido cloridrico, onde dubitò che in queste condizioni morbose si dovesse sempre ammettere come causa della fragilità capillare la sola carenza in vitamina C.

Anche altri pazienti nei quali non era da ritenersi esistente una carenza alimentare in vitamina C la prova fu positiva e la successiva somministrazione di vitamina non ebbe risultato alcuno. Di questi gli uni erano affetti da malattie infettive diverse (influenza, endometrite, appendicite, reumatismo poliarticolare acuto, ecc.) e gli altri dalle più svariate forme morbose (nefrosclerosi, cancro del pancreas, aortite luetica ecc.).

Come abbiamo visto finora, gli AA. si erano valsi per mettere in evidenza la fragilità capillare della prova del laccio più o meno modificata.

Dalldorf (l. c.) nel 1933 pensò di usare invece un metodo che fosse più esattamente quantitativo per svelare la fragilità capillare negli stati di scorbuto latente e ricorse alla cosidetta prova della coppetta o della ventosa colla quale si può misurare monometricamente la pressione negativa necessaria a

far comparire una petecchia emorragica (*). Feig (cit. da Wiemer) (18) per il primo aveva usato questa prova nello scorbuto. Dalldorf (19) eseguì le sue ricerche su un vasto materiale costituito per la maggior parte da ragazzi accolti nel preventorio antitubercolare di Valhalla, e sulle loro famiglie. L'A. suddivise i soggetti in tanti gruppi a seconda della dieta cui essi erano tenuti. In 251 pazienti a dieta ospitaliera standard, il 30 % dei quali era affetto da tbc. polmonare cronica ed esenti da manifestazioni emorragiche, l'A. riscontrò fortissime variazioni individuali, da 10 cm. di Hg. fino a oltre 50 cm. con prova negativa. Nessun rapporto con l'età. La media dei valori, esclusi quelli con prova negativa ad oltre 50 cm., era di 35-40 cm. di Hg.

In un secondo gruppo di 54 pazienti a dieta presumibilmente insufficiente appartenenti alle famiglie povere i cui ragazzi erano stati ricoverati nel preventorio, la media delle prove fu invece di 25 cm. cioè circa 10 cm. in meno di quella dai pazienti ricoverati in Ospedale. In un terzo gruppo di ragazzi infine l'A. determinò la resistenza capillare prima, all'ingresso nel preventorio, e dopo un prolungato trattamento dietetico a base di succhi di frutti ricchi in vitamina C; la media, che era all'ingresso di 22 cm., salì nelle ulteriori determinazioni a 35-40 cm., valori cioè uguali a quelli trovati rispettivamente nel 1° e nel 2° gruppo. L'aumento della resistenza capillare era evidente già nei primi giorni della nuova dieta e raggiungeva il massimo dopo 10, 15 giorni. I risultati ottenuti illustravano bastantemente la sensibilità del metodo e la sua utilità per mettere in evidenza stati latenti di scorbuto, malgrado la limitazione alla sua applicazione che comportavano le notevolissime variazioni individuali.

Poichè l'unica differenza fra i diversi gruppi di soggetti cui fosse riferibile la differenza della resistenza capillare era rappresentata dalla dieta mentre non si conoscevano altri fattori dietetici al di fuori della vitamina C che avessero influenza sui capillari, l'aumento della resistenza capillare consecutivo alla somministrazione di vitamina C deponeva senz'altro per l'esistenza di uno stato di carenza alimentare in vitamina C presente in questi soggetti.

Come abbiamo visto il criterio fondamentale sul quale si basavano le osservazioni che abbiamo finora riportate per ammettere che la fragilità capillare fosse dovuta ad uno stato di carenza in vitamina C era quello fornito dal criterio ex iuvantibus. Era perciò naturale che, a conferma del presupposto, dopo isolata ad opera del Szent-Györgi la vitamina C allo stato puro (acido ascorbico), venissero condotte con essa ulteriori indagini in quei soggetti nei quali la fragilità capillare faceva sospettare l'esistenza di uno stato di scorbuto latente. Ricerche del genere vennero eseguite infatti da Dalldorf e Russel (21). Essi ricorsero ancora alla prova della coppetta per la determinazione quantitativa della resistenza capillare. In un gruppo di 14 soggetti a resistenza capillare ridotta gli AA. iniettarono in 3 casi 100 mmg. di e-acido ascorbico endovena ed in altri 3 casi 50 mmg. osservando costantemente un pronto aumento della resistenza capillare persistente 24 ore almeno. Risul-

(*) Come è noto la prova della coppetta è stata ideata da Hecht (20) nel 1907; essa consiste nel valutare la fragilità capillare attraverso il grado di pressione negativa ottenuta mediante un'aspirazione praticata in un piccolo territorio cutaneo. Con questo metodo si può avere una valutazione quantitativa, esprimibile numericamente, della resistenza dei capillari all'aumento della pressione endovasale indirettamente ottenuto colla decompressione esterna. La prova è stata variamente modificata e perfezionata da diversi AA. (Da Silva e Melli, Riva-Rocci, Frontali, Dalldorf, ecc.). Il Salvioli ne ha derivato il suo tono-angio-psatiroscopio.

tati analoghi ottennero in altri 4 pazienti appositamente sottoposti ad una dieta povera in vitamina C, nei quali il valore medio di resistenza capillare da 24 cm. di pressione negativa di Hg. salì a 35 cm., cioè a valori attorno alla norma. (In due ragazzi che presentavano una diminuzione della resistenza capillare malgrado una dieta abbondantemente ricca in vitamina C l'aumento della resistenza capillare consecutivo all'iniezione di vitamina fu tenuto dagli AA. a dimostrazione della grande variabilità nelle richieste individuali in vitamina C e della possibilità di una sua deficente utilizzazione per scarso assorbimento o per abnorme distruzione prima dell'assorbimento stesso). I risultati ottenuti in questa serie di ricerche erano esattamente paragonabili a quelli già da tempo occorsi all'osservazione di uno degli AA. (Dalldorf) nelle cavie sottoposte a dieta scorbutica nelle quali la somministrazione per via parenterale di succo di aranci aveva determinato prontamente un aumento della resistenza capillare prima diminuita e andavano a confermare, secondo gli AA., che la fragilità capillare esistente nei loro soggetti era l'espressione di uno stato di carenza in vitamina C.

Come risulta dai grafici riportati da Dalldorf e Russel l'aumento della resistenza capillare iniziava a breve distanza di tempo dall'iniezione, essendo già ben evidente nello spazio di un'ora e raggiungeva il massimo in poche ore (2-5), per poi cominciare nelle ore successive a discendere. La possibilità di ottenere una così immediata correzione dell'angiopsatirosi capillare con un'unica iniezione di vitamina C ci parve di osservazione fondamentale per lo studio dei rapporti fra vitamina C e resistenza capillare sembrandoci veramente straordinaria la rapidità di risposta dei capillari all'iniezione di vitamina nei riguardi della natura delle turbe vasali che sostenevano la fragilità capillare. Abbiamo perciò ritenuto opportuno condurre ricerche sistematiche in argomento esperimentando l'influenza della vitamina C sulla resistenza capillare anzitutto in condizioni fisiologiche (resistenza capillare normale); di poi in condizioni patologiche varie accompagnate da un'aumentata fragilità capillare.

Per questa ricerca siamo ricorsi alla prova della coppetta come l'unica che in condizioni normali poteva darci in uno alla valutazione quantitativa della resistenza capillare, la possibilità di seguirne regolarmente le eventuali variazioni.

Modalità di tecnica. — L'apparecchio da noi usato consisteva di una coppetta di 1 cm. di diametro, a bordo spesso e smusso della larghezza di 8 mm., in comunicazione con un vuotometro tarato in cm. di Hg. a sua volta comunicante per un'altra via con una pompa aspirante provvista di una valvola a chiusura automatica. (La pompa poteva essere una comune grossa siringa da lavaggio pleurico, oppure come abbiamo adoperato noi, una delle comuni pompe ad acqua. Con quest'ultima è più facile graduare la pressione al limite voluto).

L'aspirazione venne da noi fatta per 30'' esatti. Il limite di fragilità capillare era dato dalla pressione minima necessaria a far comparire una petecchia emorragica. Questa appariva talvolta sotto forma di tanti punticini grandi come una punta di spillo e dispersi per l'area di decompressione; talvolta invece apparivano addirittura petecchie di maggior volume, circondate da altre piccole disperse. Quest'ultima manifestazione che in alcuni soggetti coincideva col limite di fragilità, in altri era già oltre; in tali condizioni andava perciò fatta un'ulteriore prova a minor pressione per accertare il vero limite di resistenza capillare.

In genere con 3 o 4 applicazioni (la prima va fatta ordinariamente a 30-35 cm.) si riesce a stabilire il valore della resistenza capillare.

È importante di tenere applicata la coppetta per un breve lasso di tempo se si vuol usare questa prova come test di fragilità capillare pura. Lunedei (22) ne ha esposte chia-

ramente le ragioni discutendo del significato delle varie prove di fragilità capillare nei confronti di quella del laccio. Quest'ultima infatti sarebbe dipendente essenzialmente dalla stasi prolungata che condizionerebbe attraverso un meccanismo ancora discusso un'aumentata fragilità e permeabilità delle pareti dei vasellini. Così Frank (23) pensa che intervenga l'accumulo nei tessuti sottoposti alla stasi di prodotti del ricambio ad azione vasodilatante ed aumentante la permeabilità capillare (sostanze H ad azione istaminosimile), come fattore secondario accanto alla piastrinopenia nel m. di Werlhof, come fattore primario invece nelle porpore anafilattoidi nelle quali dette sostanze agendo sulle pareti capillari alterate e già iperpermeabili accentuerebbero questo stato provocando le manifestazioni emorragiche per diapedesi. Il fattore meccanico dell'aumentata pressione endovasale da stasi interverrebbe con elemento favorente la diapedesi. Lewis e la Harmer (24) pensano pure che durante la stasi si abbia liberazione da parte di tessuti di sostanze ad azione vasodilatante e permeabilizzante del gruppo SH che avrebbero sopratutto importanza nel determinare uno stato di ipotonia delle pareti dei piccoli vasi favorevole a sua volta le manifestazioni emorragiche.

E ancora Lunedei (l. c.) pensa che in seguito alla sofferenza dei tessuti sottoposti alla stasi, dovuta all'accumulo in essi dei prodotti del loro metabolismo, vengano liberate sostanze (le sostanze E) che a loro volta aumentano la fragilità dei piccoli vasi e sopratutto la loro permeabilità, permettendo la diapedesi delle emazie.

Tale meccanismo è stato sopratutto invocato dall'A. nel determinismo delle emorragie da stasi nelle porpore anafilattoidi e lo stato tissulare relativo è stato denominato dal Lunedei « angiofilia tissulare emorragica ».

Per questo desiderando eseguire una prova di fragilità capillare pura, al di fuori della eventuale compartecipazione di fattori vasali o tissulari dipendenti dalla stasi, la prova della copetta deve essere eseguita rapidamente (pochi secondi).

Ciò naturalmente senza pregiudizio sulla natura degli stravasi emorragici determinati dalla brusca aspirazione, se cioè per diapedesi o per rexi. [Vedi in proposito da Silva e Mello (25)]. Per le stesse ragioni che abbiamo or ora esposte non abbiamo naturalmente potuto valerci di una unica applicazione a pressioni progressivamente crescenti, sistema che avrebbe potuto render oltremodo comoda questa prova di fragilità capillare e già seguito da altri AA. Dovendo inoltre scegliere una regione del corpo nella quale i valori di resistenza capillare fossero uniformi per un tratto di cute sufficiente per le nostre ricerche, ricorremmo a quella più abitualmente adoperata alla faccia anteriore dell'avambraccio, 3 cm. al di sotto della piega del gomito per una zona estesa trasversalmente 5, 6 cm. e longitudinalmente 10-12 cm. Naturalmente valevano le regioni simmetriche.

Come già altri ricercatori anche noi avevamo osservato come la fragilità capillare alla prova della coppetta variasse enormemente da regione a regione in rapporto ad un numero notevole di cause del tutto estranee (spessore del pannicolo adiposo, lassità del tessuto connettivo sottocutaneo, secchezza o idremia dei tessuti cutanei, sanguificazione della parte, ecc.) e perciò ci siamo preoccupati nelle nostre ricerche di scegliere accuratamente soggetti che presentassero una sufficiente uniformità nelle zone da noi scelte mediante prove eseguite una quindicina di giorni prima di iniziare le ricerche.

Ricerche sull'influenza della vitamina C. iniettata per via endovenosa, sulla resistenza capillare in condizioni normali.

I soggetti da noi esaminati in questo primo gruppo di ricerche, in numero di 8, erano tutti in ottime condizioni di salute. Per la maggior parte si trattava di studenti di medicina dediti a sport, a vittitazione regolare e ricca di vitamina C (frutta fresca e verdure); gli altri erano stati scelti nelle corsie dell'ospedale fra i pazienti più fiorenti ed essi pure oltre al vitto giornaliero mangiavano abbondanti quantità di frutta fresche (aranci, mele, banane). In tutti questi soggetti, previa determinazione della resistenza capillare col metodo suddescritto, venne praticata un'iniezione di 100 mg. di vitamina C in forma di e-acido-ascorbico (Cebion-Merk). Successivamente venne determinata la resistenza capillare a varia distanza di tempo dall'iniezione.

In tutti i soggetti (v. tabella n. 1) l'iniezione di vitamina determinò un pronto e spiccato aumento della resistenza capillare che iniziava dopo pochi

TABELLA I.

CASO - NUMERO ETÀ - DIAGNOSI	l-acido ascorbico mg. endovena	RESISTENZA CAPILLARE espressa in cm. di pressione negativa di Hg sufficienti a far comparire la prima petecchia emorragica: prima e dopo un'iniezione endovenosa di l-ac. ascorbico in soggetti a R. C. normale								
		PRIMA	DOPO							
			10'-15'	15'-30'	60'	120'	4-5 h	24 h	48 h	48 h
1) B. F., a. 25, sano	100	34	54 (dopo 15')	56	56	—	45	35	—	—
2) C. G., a. 24, sano	100	45	45	18	59	60	49	45	—	—
3) M. G., a. 23, sano	100	44		54 (dopo 30')	56	56	54 (dopo) 12 h:56	43		—
4) R. C., a. 23, sano	100	40	—	52 (dopo 30')	53	60	60	57	50	43
5) B. I., a. 21, t.b.c. polm.re cav. florida	175	37	46	50	—	—	52	42	35	—
6) B. M., a. 23, peritonite plastica t.b.c.	100	36	—	55 (dopo 15')	—	46	—	—	—	—
7) G. B., a. 21, convalescente reum. art. ac.	100	30	35 (dopo 7')	48 (dopo 20') 50 (dopo 30')	48	30	—	—	—	—
8) P. N., a. 25, pleurite ess.	100	42	—	52 (dopo 45')	—	53	—	50	40 (dopo 36h)	—

minuti (10' 15') dall'iniezione aumentando poi progressivamente fino a raggiungere, per lo più nello spazio di un'ora, i valori massimi. A tal livello persisteva un tempo variabile da 1 a 4, 5 ore dimostrando poi la tendenza a ridiscendere ai valori primitivi. Nella maggior parte dei casi dopo 24 ore la resistenza capillare era ritornata come prima: in un caso soltanto riscontrammo un aumento persistente oltre 48 ore. L'iniezione di vitamina C determinava dunque anche in condizioni normali di nutrizione un aumento della resistenza capillare.

Come abbiamo detto l'aumento della resistenza capillare osservato da Dalldorf e Russel in alcuni soggetti con resistenza capillare ridotta fu tenuto dagli AA. americani come la dimostrazione della natura avitaminica della fragilità capillare. L'aumento si verificava cioè attraverso la correzione della carenza in vitamina C.

Secondo le nostre osservazioni l'iniezione di vitamina C ad alte dosi determina un aumento della resistenza capillare non soltanto nelle persone con

resistenza capillare ridotta, correggendo un'eventuale stato di scorbuto latente causa della fragilità capillare, ma altresì in condizioni fisiologiche aumentando la resistenza capillare già normale.

Dal confronto dei nostri dati con quelli degli AA. americani, risulta che essi ottennero in media un aumento di durata maggiore del nostro. Tale diversità di comportamento potrebbe veramente deporre per l'esistenza nei soggetti trattati dagli AA. americani di uno stato di carenza in vitamina C causa della fragilità capillare di cui i loro malati erano affetti. Si potrebbe pensare infatti che la somministrazione di vitamina C avesse avuto un effetto maggiore e più prolungato attraverso la correzione della causa morbosa determinante la fragilità; ma tale comportamento potrebbe più semplicemente essere implicito al fatto stesso dell'esistenza di una diminuita resistenza capillare.

Anche noi però in 3 soggetti normali abbiamo osservato un aumento della resistenza capillare di durata superiore alle 24 ore, di contro ad una durata media negli altri soggetti di qualche ora. Anche in condizioni normali di resistenza capillare era dunque osservabile una notevole differenza da soggetto a soggetto nella durata della risposta dei capillari all'introduzione della vitamina. Ciò è probabilmente legato all'esistenza di notevoli diversità individuali di utilizzazione della vitamina C, al di fuori dell'esistenza di uno stato di carenza in vitamina C.

L'aumento della resistenza capillare determinato dall'iniezione di vitamina C appare evidentemente riferibile al peculiare ruolo da essa svolto nell'organismo per il quale la sua carenza determina l'insorgere di caratteristiche alterazioni emorragipare capillari.

Nel discutere perciò del meccanismo d'azione del fenomeno osservato, dobbiamo rifarci alla conoscenza delle suddette alterazioni capillari, onde vedere se sia possibile risalire dalla loro patogenesi al ruolo sostenuto dalla vitamina C nell'ambito capillare.

Come appare dai numerosi studi istologici in argomento, condotti nello scorbuto umano, ma sopratutto in quello sperimentale (Hayem, Lasègue e Legroux, Bierich, Aschoff e Koch, Findlay, A. F. Hess, Wolbach e Howe, ecc.), le alterazioni dei capillari e delle venule terminali consistono di fatti di tipo degenerativo a carico delle cellule endoteliali delle pareti vasali e di peculiari alterazioni distrofiche della sostanza cementante intercellulare.

In un accurato studio istologico il Findlay (26) elencò nel modo seguente le alterazioni da lui riscontrate nelle cavie in preda a scorbuto:

a) alterazioni degenerative dell'endotelio di rivestimento;
b) stato di estrema congestione capillare e venulare;
c) lieve edema dei tessuti perivasali;
d) aree emorragiche pericapillari.

L'A. osservò che le cellule endoteliali si presentavano rigonfie, granulose, con granuli di grasso [descritti anche da Hayem (27), Lasegue e Legroux (28)]. L'edema perivasale era dovuto alla trasudazione di liquido ematico attraverso le pareti vasali alterate.

L'A. non potè osservare, a spiegare gli stravasi emorragici peri-capillari, alcuna rexi delle pareti dei vasellini, ma bensì un aspetto che fortemente suggeriva che i globuli rossi uscissero per diapedesi attraverso la sostanza cementante (si noti che i primi stravasi emorragici erano evidenti dopo 12 giorni di dieta). Questa aumentata permeabilità della sostanza cementante poteva essere riferita, secondo l'A., oltrechè al disturbo meccanico dovuto al rigonfia-

mento degli elementi cellulari degenerati, ad un'alterazione del suo trofismo, in rapporto col fatto che, secondo quanto si ammette, sono le cellule endoteliali che provvedono al mantenimento ed alla restaurazione della sostanza cementante.

Secondo il Findlay, la patogenesi di tali particolari alterazioni capillari consisteva in un'interferenza colla nutrizione dell'endotelio capillare e questa è rimasta l'ipotesi più accreditata, che cioè dette alterazioni siano l'espressione di un turbamento nel trofismo degli elementi endoteliali, trofismo al quale la vitamina C sarebbe particolarmente deputata.

Poichè secondo i reperti del Findlay il fattore emorragiparo fondamentale nell'ambito capillare parrebbe consistere in un'abnorme permeabilità della sostanza cementante vanno ricordate quì anche le interessanti osservazioni di Wolbach e Howe (29) fatte a breve distanza di tempo da quelle del Findlay. Questi AA. in occasione di uno studio sulle modificazioni dei tessuti dentarii nello scorbuto, poterono osservare come il potere proliferativo dell'epidermide, dei fibroblasti ed odontoblasti e dello stesso endotelio vascolare non fosse alterato (che anzi per gli osteoblasti pareva un poco aumentato); all'incontro appariva fortemente alterata la « *formazione* » della sostanza intercellulare dei varii tessuti.

Dai loro reperti istologici gli AA. trassero la convinzione che tale deficienza fosse riferibile alla mancanza d'un « agente comune a tutti i tessuti di sostegno al quale sarebbe devoluta la fissazione allo stato di gel del prodotto liquido » che le cellule dei tessuti continuerebbero a produrre. Si tratterebbe cioè di una modificazione dello stato fisico della sostanza intercellulare.

Gli stessi AA. osservarono inoltre aspetti istologici che suggerivano la ipotesi che detta reazione fosse in certo grado reversibile.

A proposito dei reperti dei succitati AA. va ricordato che il Rondoni per spiegare la genesi delle alterazioni dell'endotelio capillare, emise l'ipotesi che la vitamina C avesse importanza nel mantenimento di un certo stato fisico delle sostanze paraplasmatiche e cellulari costituenti le pareti capillari.

Poichè, come abbiamo visto, secondo i reperti di Findlay, gli stravasi emorragici avverrebbero per una abnorme permeabilità della sostanza cementante dell'endotelio capillare, vien fatto di riportare essenzialmente ad una peculiare influenza su di essa l'aumento della resistenza capillare determinato dall'iniezione di vitamina C.

L'ipotesi è subordinata al fatto che la prova della coppetta, così com'è stata da noi eseguita, valga a mettere in evidenza il grado della permeabilità capillare. Ora poichè questa prova va tenuta come uno dei test più tipici di fragilità capillare è evidente che l'ammettere ciò significherebbe lo stabilire delle correlazioni fra permeabilità della sostanza cementante e fragilità capillare che nulla per ora ci autorizza a porre, anche se ad una considerazione puramente teorica in merito non si può negare in via di massima attenzione.

Comunque, se di un'influenza sulla « permeabilità » della sostanza cementante si deve trattare, l'ipotesi che il fenomeno consiste in una modificazione dello stato fisico della sostanza cementante deve essere prospettata in vista delle suesposte osservazioni. Colla facile reversibilità di tale stato fisico potrebbe altresì quadrare la modalità di comparsa dell'aumento della resistenza capillare, istituitosi in un periodo di tempo brevissimo. Non certo in-

fatti alla reintegrazione di alterazioni degenerative vien fatto di riferire l'aumento suddetto, così come esso si è verificato.

Un'altra possibilità deve essere prospettata a spiegare l'influenza della vitamina C sulla resistenza capillare e cioè quella di un meccanismo d'azione di natura « funzionale ». L'aumento riscontrato da Dalldorf e Russel potrebbe infatti esser riferito alla correzione di un turbamento « *emorragiparo* » di natura funzionale dello stato delle pareti capillari presente nei soggetti in scorbuto latente: le ricordate gravi alterazioni della struttura capillare potendo intervenire soltanto successivamente. Con un tale meccanismo d'azione quadrerebbe benissimo il rapido manifestarsi e la completa reintegrazione dei valori di resistenza capillare che nelle curve riportate dagli AA. americani raggiunsero la norma.

Va tenuto conto però che bisogna spiegare insieme anche l'aumento della resistenza capillare riscontrato in condizioni normali. Il meccanismo d'azione della vitamina C ci appare infatti in ambedue le condizioni verosimilmente della stessa natura. L'ipotesi suddetta potrebbe trovare ammissione soltanto nell'esistenza di eventuali fattori funzionali di regolazione cui fosse fisiologicamente legato quel fenomeno che è semeioticamente esprimibile col termine di *resistenza capillare*. In detto sistema di regolazione la vitamina C avrebbe una parte importante: attraverso di esso si dovrebbe verificare in condizioni di carenza in vitamina C una diminuzione della resistenza capillare, mentre per contro alla introduzione di una sufficientemente elevata quantità di vitamina C per via endovenosa detto sistema risponderebbe con un aumento della resistenza capillare.

Ogni ulteriore ipotesi che fosse diretta a specificare tali eventuali fattori di regolazione risulterebbe infondata. Va osservato però come elementi in favore di quest'ultima ipotesi si potrebbero forse trovare in talune teorie emesse a proposito del meccanismo di comparsa del segno del laccio, laddove a « regolare » la « *permeabilità* » delle pareti capillari agli elementi ematici, dalla quale sarebbe dipendenti le manifestazioni emorragiche da stasi provocata, è stato prospettato l'intervento di fattori funzionali (di natura vasomotoria o nervosa) e, secondo le recenti teorie del Lunedei, di peculiari fattori tissulari.

Un'accurata esposizione delle varie teorie emesse a questo proposito riuscirebbe oltremodo lunga, nè avrebbe il vantaggio di portare un contributo decisivo in merito al problema che ci interessa. Ci limiteremo perciò a far osservare che sostenitori delle suddette teorie sono quegli AA. che non riconoscono al segno del laccio il significato di alterazione organica dei capillari; fra questi ricorderemo lo Schour, il Lewis e la Harmer, Jona e lo stesso Stephan (che ammette l'intervento accanto alle lesioni organiche delle pareti vasali di disturbi funzionali). A favore del loro modo di vedere gli AA. si richiamano fra l'altro alla facile modificabilità del sintoma; vi va aggiunto il veramente straordinario immediato miglioramento così del segno del laccio come di altre manifestazioni di fragilità capillare riscontrabile in talune diatesi emorragiche in seguito ad opportuno trattamento [splenectomia nel m. di Werlhof; v. Arrigoni e Calabresi (31)].

Questa labilità del segno del laccio va posta accanto a quella stessa di altre prove di fragilità capillare, osservabile, come vedremo più avanti, in seguito al medesimo trattamento con vitamina C nelle diatesi emorragiche.

Tra i fattori prospettati dagli AA. che avrebbero il vantaggio di giustifi-

care la facile reversibilità del segno del laccio vanno ricordati la liberazione da parte dei tessuti di sostanze emorragizzanti ad azione vasodilatante ed iperpermeabilizzante (sostanze H e HS), i disturbi della regolazione nervosa del tono capillare (una conseguenza del quale sarebbe la costituzione di quello stato capillare che il Müller ha definito spastico-atonico, particolarmente frequente a riscontrarsi nei soggetti con prova del laccio positiva); per ultimo lo stato emorragiparo definito dal Lunedei (l. c.) di angiofilia tissulare emorragica.

Questi « fattori emorragizzanti » sono stati prospettati, come abbiamo detto, a proposito del determinismo del segno del laccio, ma dalla consultazione dell'ampia letteratura in argomento si ricava la possibilità che taluni dei fattori che regolano la comparsa delle manifestazioni emorragiche da stasi provocata entrino anche nel determinismo delle altre prove di fragilità capillare. Lo stesso Lunedei, che è strenuo sostenitore della differenziazione della prova del laccio da quella della coppetta e del martello è costretto a discutere della partecipazione anche in quest'ultima prova di fattori emorragizzanti di natura tissulare (liberazione da parte dei tessuti, meccanicamente stimolati, di sostanze con tale azione).

Se è indubitato che, stando ai reperti istologici (*) e considerando le modalità di esecuzione della prova della coppetta, le manifestazioni emorragiche così ricavate vanno riferite essenzialmente al grado di fragilità delle pareti capillari, è pur vero che i rapporti fra essa e le manifestazioni emorragiche da stasi niente ci prova non abbiano qualche correlazione nell'ambito di quei fattori che regolano la resistenza capillare: intesa quest'ultima come l'espressione semeiotica di fattori sia meccanici che vasomotorii o tissulari che inibiscono la fuoriuscita di sangue dal letto vasale di fronte agli aumenti della pressione endovasale.

È indubbio che mentre per queste ultime prove si deve ammettere il fattore « angiopsatirosi », inteso nel senso di facilità alla rexi traumatica o spontanea dei capillari, nel determinismo del segno del laccio il fattore precipuo è rappresentato dalla « permeabilità » delle pareti vasali agli elementi ematici; ma a questo proposito si potrebbe ripetere quanto abbiamo detto poco sopra: che cioè fatti decisivi per negare una correlazione fra l'uno e l'altro fenomeno (angiopsatirosi e permeabilità) non ve ne sono.

Nella prova del laccio se si ammette che gli stravasi emorragici avvengano sopratutto per diapedesi, si ammette pure che in parte si stabiliscano per rexi.

Per ultimo va osservato, a stabilire un'analogia nel meccanismo d'azione della vitamina C verso le due manifestazioni emorragiche, che, il segno del laccio può essere inibito allo stesso modo e contemporaneamente ai segni ritenuti di fragilità capillare pura dalla somministrazione di vitamina C, come dimostrano i recenti contributi in tema di terapia delle diatesi emorragiche con vitamina C.

(*) I reperti capillaroscopici e biopsici [Meineri (32)] hanno messo in evidenza che le petecchie emorragiche da aspirazione corrispondono per lo più ad una rexi dei capillari e vasellini arteriolari e venulari dei plessi di 3°, 4° ordine. Le emorragie sono considerate da tutti gli AA. consecutive sopratutto alla rottura dei vasellini o per l'aumento brusco della pressione (o meglio brusca decompressione) o per lo spostamento di diversi piani cutanei entro i quali i vasellini corrono.

Come vedremo più avanti, l'iniezione endovenosa di vitamina C nelle diatesi emorragiche è spesso seguita a breve distanza di tempo (30'-40') da una riduzione veramente straordinaria del segno del laccio, contemporaneamente ad un aumento della resistenza capillare valutata mediante la prova della coppetta.

Naturalmente l'ottenere l'uguale effetto di fronte al medesimo trattamento non significa il permesso di identificare i due fenomeni. Essi rimangono nel loro determinismo ben distinti, e lo dimostrano a sufficienza le disparità di comportamento comunemente rilevabili con prove di confronto nei diversi soggetti, al di fuori di qualsiasi trattamento (*). Ciò non esclude però che esistano taluni fattori determinanti in comune. Essi potrebbero in particolar modo consistere in peculiari correlazioni tra la resistenza dei capillari e la loro permeabilità. Sui fattori che regolano quest'ultima è indubbio che la vitamina C esercita un'influenza inibitrice. Gli aspetti istologici suddescritti dal Findlay depongono in questo senso.

Ogni ulteriore ipotesi in merito è però ad ogni modo azzardata. Ci limitiamo perciò solamente a considerare accanto ad un'influenza esercitata dalla vitamina C sullo stato fisico della sostanza cementante l'esistenza di peculiari fattori funzionali (umorali, tissulari) di regolazione della resistenza capillare in rapporto, fra l'altro, collo stato di nutrizione in vitamina C. Soltanto ricerche ulteriori potranno chiarire il problema.

Ricerche sull'influenza della vitamina C sulla resistenza capillare in diatesi emorragiche di diversa natura.

L'aumento della resistenza capillare riscontrato in condizioni normali comportava naturalmente un'analoga serie di ricerche nelle diatesi emorragiche. A queste spingevano altresì i recenti contributi in tema di terapia delle diatesi emorragiche con vitamina C, contributi che hanno messo in evidenza una spiccata azione emostittica della vitamina C in tali condizioni morbose. E tanto più si presentava interessante questa ricerca in quanto nel determinismo dell'azione emostittica della vitamina C una parte importante, se non addirittura la precipua, sembra spetti proprio all'inibizione dei fattori vasali di emorragia.

Per questo abbiamo ripetuto le ricerche in un gruppo di pazienti affetti da stati emorragici di diversa natura, quelli che abbiamo potuto avere a nostra disposizione in questi ultimi mesi.

In alcuni dei soggetti scelti esisteva, isolato, uno stato di angiopsatirosi secondario a svariate cause morbose (carcinoma gastrico, cirrosi epatica, arteriosclerosi, rene grinzo); in altri la fragilità capillare rientrava nel quadro di una tipica diatesi emorragica (1 peliosi reumatica e 1 m. di Werlhof costituzionale tipico).

In quei pazienti nei quali se ne dava la possibilità studiammo l'influenza della vitamina C sullo stato emorragiparo vasale oltrechè colla manovra della coppetta, mediante il segno del laccio, debitamente integrato dalle altre prove emogeniche. La prova del laccio presentava inoltre particolare interesse, stante quanto è stato prima ricordato sulla importanza data a questo segno da al-

(*) Ci è capitato spesso di osservare individui con prova del laccio positiva (*di intensità però non mai rilevante*) e valori di resistenza capillare alla prova della coppetta assolutamente normali (30-40 cm. Hg).

cuni AA. nordici nella valutazione degli stati di carenza in vitamina C ed in genere attorno ai rapporti fra vitamina C e segno del laccio. Tale ricerca poteva poi forse portare qualche ulteriore contributo in merito al significato patogenetico ultimo del segno del laccio e, in particolare, nella discussione se le emorragie determinate da questa prova siano dovute ad alterazioni vasali di natura organica (endotelite secondo Nolf; alterazioni della membrana basale, secondo Volterra; angeosi parcellare, secondo Roskam; lesione del sistema reticolo-endoteliale per lo Stephan, ecc.) oppure a peculiari fattori emorragici di natura funzionale (Stephan, Schour, Jona, Lewis e Harmer, ecc.).

In tale studio assumeva particolare importanza anche il reciproco comportamento fra il segno del laccio e quello della coppetta, tenuto quest'ultimo, come indice di fragilità capillare pura. Per questo, ed in vista delle teorie già accennate che tendono a separare il significato del segno del laccio da quello degli altri segni di fragilità capillare, abbiamo creduto interessante eseguire parallele determinazioni della « resistenza » capillare sia colla prova del laccio che con quella della coppetta.

Nell'esecuzione della prova del laccia abbiamo seguito la tecnica del Roskam (bracciale del Riva-Rocci a pressione corrispondente a $\frac{Mx + Mn}{2}$) mantenendo la stasi per 15'-20'.

Non ci è sembrato opportuno il seguire la tecnica del Göthlin poichè questa non comporta a nostro modo di vedere alcun peculiare meccanismo nella produzione delle petecchie emorragiche, nel mentre ci sembra piuttosto che, trattandosi di una prova di stasi venosa, si debba adattare la pressione a seconda della pressione arteriosa del soggetto. Non è lo stesso infatti eseguire una stasi di 50 mm. come fa il Göthlin, in un soggetto a sfigmometria normale e l'eseguirla colla stessa pressione in un individuo che abbia 200 e più di pressione Mx.

Piuttosto ci è sembrato utile, per cercare di esprimere con una cifra l'andamento della prova, il ricorrere come fa il Göthlin alla conta delle petecchie che si formano entro uno spazio di 6 cm. di diametro disegnato all'altezza della piega del gomito.

Naturalmente per questa prova furono eseguite soltanto due determinazioni, una prima e l'altra dopo l'iniezione di vitamina C a distanza di 30'-60' (v. tabella II). È inutile dire che si aveva cura di contare le petecchie in aree esattamente simmetriche.

Prenderemo in esame uno per uno i risultati ottenuti poichè i casi si prestano a singole considerazioni.

Nel caso n. 1 si trattava di un uomo di 63 anni, affetto da carcinoma gastrico esteso inoperabile con achilia completa. Il nostro soggetto presentava spiccati segni di fragilità capillare sia spontanea che provocata. In corrispondenza della superficie dorsale delle mani e del III inferiore dell'avambraccio mostrava delle macchie emorragiche di colorito rosso vinoso così come si riscontrano frequentemente nei vecchi cachettici. Il segno del laccio era: + + (50 petecchie circa nel cerchio di 6 cm.). La prova della coppetta era positiva a 14 cm. di pressione negativa di Hg. La prova del martello e quella del pizzicotto erano pure positive. Il tempo di stillicidio e di coagulazione erano normali. Questo soggetto venne da noi appositamente scelto data la coesistenza dell'achilia gastrica cancerosa con la fragilità capillare. Abbia-

TABELLA II.

CASO - NUMERO ETÀ - DIAGNOSI	RESISTENZA CAPILLARE prima e dopo un'iniezione endov. di l-ac. ascorbico: cm. Hg di pressione negativa sufficienti a far comparire una petecchia emorragica	SEGNO DEL LACCIO num. petecchie comparse entro un cerchio di 6 cm. di diametro	PROVE COMPLEMENTARI · Osservazioni
1) A. C., a. 63: Carcinoma gastrico. Achilia	Prima . . . . 14 ascorbico mg. 100 l-ac.	40	Segno del martello: + +
	Dopo 15' . . . . . 18 » 60' . . . . . 18 » 5 h. . . . 18 » 24 h. 18	48	Dopo 4 giorni di ulteriore trattamento con 100 mg. al dì la R. C. era di 16 cm. Trascorsi 6 giorni dal termine di questo scese a 12 cm.
2) S. G., a. 21: Porpora reumatica. Ipovarismo	Prima . . . . . . 23 mg. 180 l-ac. ascorbico	60	Segno del martello: + + +
	Dopo 15' . . . . . 26 » 60' . . . . . 26 » 24 h. 25	52	Dopo altri tre giorni di trattamento con 100 mg. al dì la R. C. era di 15 cm. Trascorsi 5 giorni scese a 10 cm.
3) T. G., a. 65: Cirrosi epatica atrofica. Ascite	Prima . . . . . . 23 mg. 100 l-ac. ascorbico	200	Segno del laccio: — —
	Dopo 40' . . . . . 23 » 80' . . . . 40 » 12 h. . . . 33	4	
4) B. M., a. 41: M. di Werlhof costit.	Prima . . . . . . 16 mg. 250 l-ac. ascorbico	60 (petecchie ampie)	Segno del martello: + + + Tempo di stillicidio: 50' (70 goccie). Piastrine: 12.000
	Dopo 40' . . . . . 30 » 90' 30	20 (pet. puntiformi)	Segno del martello: + + + Tempo di stillicidio: 60' (50 goccie). Piastrine: 14.000
5) R. A., a. 9: Nefrite emorragica	Prima . . . . . . 42 mg. 75 l-ac. ascorbico		Segno del martello: — —
	Dopo 20' . . . . . 42 » 75' 42		
6) C. V., a. 63: Tumore del pancreas. Stato prescorbutico.	Prima . . . . . . 18 mg. 180 l-ac. ascorbico	+ + + + + (suffusioni emorr.)	Segno del martello: + —
	Dopo 30' 30	+ + + + — (suffusioni emorr. meno intense)	

CASO - NUMERO ETÀ - DIAGNOSI	RESISTENZA CAPILLARE prima e dopo un'iniezione endov. di l-ac ascorbico: cm. Hg di pressione negativa sufficienti a far comparire una petecchia emorragica	SEGNO DEL LACCIO num. petecchie comparse entro un cerchio di 6 cm. di diametro	PROVE COMPLEMENTARI Osservazioni
Id., id. dopo 7 giorni.	Prima . . . . . . 17 mg. 100 l-ac. ascorbico Dopo 15' . . . . . 20 » 40' . . . . . 21 » 60' . . . . . 21 » 90' . . . . . 22 » 120' 20	+ + + + + + + +	—
7) F. A., a. 48: Rene grinzo maligno. Uremia. Porpora sintom.	Prima . . . . 35 mg. 100 l-ac. ascorbico Dopo 15' . . . . . 35 » 40' . . . . . 40 » 60' . . . . . 45 » 90' . . . . . 50 » 4 h. . . . . 50 » 24 h. 50	35 20	Segno del martello: — —

mo ricordato all'inizio il significato attribuito da alcuni AA. nordici (Göthlin, Schultzer) al segno del laccio negli stati d'achilia gastrica, secondo questi AA. interpretabile come l'espressione di una carenza in vitamina C, derivante da una insufficiente utilizzazione della vitamina introdotta cogli alimenti.

In questo caso era perciò interessante osservare la reazione capillare e la sua entità di fronte all'iniezione di vitamina C per confrontarla con quella ottenuta negli altri soggetti. L'iniezione di l-acido ascorbico (Cebion Merk) in ragione di 100 mg. determinò uno scarso aumento della resistenza capillare; il segno del laccio rimase invece del tutto invariato. Proseguendo nel trattamento per un ulteriore accertamento dopo altre 4 iniezioni di 100 mg. l'una il segno del laccio rimase ancora invariato, mentre la resistenza capillare mostrava un aumento nei limiti delle cause d'errore. Un risultato cioè del tutto contrario all'ipotesi che la fragilità capillare e sopratutto il segno del laccio fosse riferibile nel nostro soggetto ad uno stato di scorbuto latente.

Per quanto riguarda le modalità dell'aumento della resistenza capillare esso comparve dopo 15' circa dalla prima iniezione e dopo 24 ore era ancora riscontrabile.

Il secondo casi riguardava quella stessa porpora reumatica da noi già sottoposta a trattamento vitaminico in occasione della nostra nota clinica sull'influenza della vitamina C nelle diatesi emorragiche. In questo soggetto il ripetuto trattamento con vitamina C non aveva allora determinato alcun decisivo miglioramento nella sintomatologia emorragica.

Al momento della nuova ricerca il segno del laccio era intensamente positivo e così pure il segno del martello. La resistenza capillare alla coppetta era di 23 cm. Hg. Il tempo di coagulazione e di stillicidio normali.

Praticata un'iniezione endovenosa di 180 mg. di acido ascorbico, la resistenza capillare mostrò un aumento lievissimo, appena evidente (che al solito

cominciò ad apparire dopo pochi minuti dall'iniezione). Anche il segno del laccio si mantenne invariato. Continuato il trattamento vitaminico per altri 3 giorni (100 mg. al dì) le cose rimasero pressochè immutate, ridimostrandosi così la nessuna efficacia del trattamento vitaminico in questo caso.

Risultati veramente straordinari ottenemmo invece nei 2 casi successivi. Nel primo si trattava di una cirrosi epatica tipo Laennec con ascite: l'ammalato presentava delle manifestazioni emorragiche spontanee sotto forma di petecchie disperse quà e là lungo gli arti. La prova del laccio era intensamente positiva. La resistenza capillare era di 23 cm. Il tempo di stillicidio, 4'. Il tempo di coagulazione lievemente prolungato.

Praticata l'iniezione endovenosa di vitamina C (100 mg.) dopo 40' il segno del laccio era diventato praticamente negativo (4 petecchie). *La resistenza capillare alla prova della coppetta in questo momento era ancora invariata.* Successivamente andò anch'essa aumentando, raggiungendo a 80' valori normali. Dopo 12 ore mostrò la tendenza a ritornare a valori primitivi.

Nel 2° caso, si trattava di un m. di Werlhof costituzionale tipico. L'ammalata venne alla nostra osservazione già nella fase terminale, quando le condizioni generali lasciavano prevedere una rapida fine. Era in piena poussée emorragica: perdeva ininterrottamente sangue dalle gengive, dal naso e dalle orecchie, dai genitali ed il corpo era cosparso di petecchie emorragiche di varia grandezza. L'Hb era del 10 %, i globuli rossi 700.000, i globuli bianchi 1.000; le piastrine 12-14.000. Le prove emorragiche davano: segno del laccio intensissimo; segno del martello, id. Tempo di stillicidio, 50' (70 goccie). Tempo di coagulazione normale. Retrazione del coagulo assente. Resistenza capillare cm. 16 di Hg.

Vennero iniettati 250 mg. di l-acido ascorbico in una volta sola. Dopo tre quarti d'ora circa il segno del laccio mostrò una spiccatissima riduzione, oltre che nel numero delle petecchie nella loro entità. La differenza era veramente straordinaria. Del tutto analogamente la resistenza capillare passò da 16 cm. di Hg. a 30 cm. Disgraziatamente dopo un'altra determinazione (a 90') per rispetto alle condizioni gravissime dell'ammalata, non potemmo seguire l'ulteriore andamento della resistenza capillare.

Un altro caso, il 6°, si riferisce ad una paziente di 63 anni, affetto da tumore del pancreas, che da mesi non toccava frutta fresche nè verdure crude. Praticate le prove di resistenza capillare riscontrammo un valore manometrico di 18 cm. con un segno del laccio imponente: impossibile una numerazione delle petecchie, confluenti a formare chiazze emorragiche estese. Segno del martello, positivo. Tempo di stillicidio 2' 1/2. Iniettati 180 mg. di vitamina C il segno del laccio dopo 40' era ancora intensissimo, ma nettamente ridotto rispetto a quello di prima. La resistenza dopo 30' era salita a 30 cm. Lasciati trascorrere alcuni giorni (il paz. era mantenuto a dieta avitaminica) venne ripetuta la prova del laccio e riscontratala ancora fortemente positiva (a chiazze emorragiche confluenti estese a tutto l'avambraccio) vennero iniettati 100 mg. di l. acido ascorbico. Ripetuta la prova del laccio dopo un'ora e 1/2 essa non mostrò alcuna modificazione. La resistenza capillare alla prova della coppetta mise in evidenza un lieve aumento (da 18 a 22-23 cm.). La scarsità del risultato è evidentemente riferibile alla minor quantità di vitamina C iniettata rispetto alla volta precedente.

Per ultimo vennero presi in considerazione due nefropatici. Nell'un caso si trattava di un rene grinzo genuino con ipertensione (205/130) ed uremia.

La insufficienza renale era di grado elevato come rivelavano le prove della diluizione e della concentrazione. Questo soggetto entrò in Clinica con una tipica manifestazione emorragica di tipo purpurico. Tutto il corpo era coperto di petecchie, così gli arti che il tronco. Il segno del laccio era positivo: non però intensamente (35 petecchie nel cerchio di 6 cm.). La prova della coppetta dava valori normali (35 cm. di Hg). Si noti che l'ammalato era già in fase di regressione della sintomatologia emorragica, come mostrò l'ulteriore decorso.

Iniettati 100 mg. di acido ascorbico, dopo 75' il segno del laccio era ancora positivo, ma evidentemente, se non notevolmente, ridotto (20 petecchie). La prova di Hecht mise in evidenza un netto aumento della resistenza capillare dopo 2 ore circa. L'aumento fu notevole, fino a 50 cm., ma persistette così elevato per poche ore per ridiscendere poi alla norma.

Come appare dai dati riportati, anche in questo gruppo di soggetti l'iniezione di vitamina C fu seguita talvolta da un rapido quanto notevole aumento della resistenza capillare; in qualche altro caso esso risultò invece appena evidente per mancare infine in qualche altro. Un comportamento analogo mostrò il segno del laccio.

La reazione capillare appare in parte proporzionale (in via di massima) alla quantità di vitamina iniettata, potendosi per dosi minori non ottenere alcun risultato, osservabile invece con dosi superiori (v. caso n. 6 in probabile stato di scorbuto latente).

Il problema relativo alla peculiare azione dimostrata dalla vitamina C in tali condizioni morbose si allaccia a quello del meccanismo dell'azione emostittica della vitamina C nelle diatesi emorragiche.

È noto da recenti contributi che la vitamina C, somministrata ad alte dosi per via endovenosa in talune sindromi emorragiche (morbo di Werlhof, emofilia, pseudoemofilia, epistassi recidivanti, emorragie genitali ed urinarie, ecc.), determina in breve una riduzione, peraltro transitoria, della sintomatologia emorragica. Lo spunto a tali tentativi terapeutici venne fornito a Böger e Schröder (33), che per i primi misero in evidenza questa peculiare proprietà terapeutica della vitamina C, dalla rapida scomparsa delle manifestazioni emorragiche nello scorbuto mediante la somministrazione di vitamina C pura (l-acido ascorbico).

Si volle allora provare se essa non avesse un'influenza analoga all'infuori di queste condizioni morbose, in ogni sindrome emorragica ed in breve tempo vennero comunicate numerose osservazioni di brillanti risultati ottenuti in svariate sindromi emorragiche (Stepp, Böger e Schröder, Schloeszmann, Vogt, Junghans, Engelkes, Koranyi e Bentsath, Lunedei e Giannoni, Cotti ecc.). Di questi risultati e delle osservazioni collaterali, relative al comportamento dei vari fattori di emorragia (trombopenia, difetto di coagulazione, fragilità capillare) sono state date ampie notizie nella nostra nota in argomento su « l'influenza della vitamina C nelle diatesi emorragiche », nella quale portavamo pure un contributo casistico personale (34).

In questa occasione, dopo aver cercato di precisare le indicazioni terapeutiche del nuovo trattamento risultanti dalle osservazioni altrui e personali, abbiamo preso in esame le modalità con le quali si verificava nelle varie sindromi emorragiche l'azione emostittica della vitamina C. In tale studio ci siamo valsi del comportamento dei fattori di emorragia caratteristici dei vari tipi nosologici: venne così da noi preso in considerazione e paragonato con quello degli altri il comportamento del tempo di coagulazione, del numero delle piastrine, e della componente vasale di emorragia. Quest'ultima venne valutata sia attraverso i segni di fragilità capillare pura (segno del martello, del pizzicotto e della coppetta), sia attraverso il segno del laccio, ritenuto da alcuni AA. l'esponente di peculiari fattori emorragipari vasali o tissulari e separato nel suo significato patogenetico da quello degli altri segni.

Attraverso questo studio arrivammo ad isolare l'azione emostittica della vitamina C *comune* alle varie diatesi emorragiche e *fondamentale* per il verificarsi del miglioramento delle manifestazioni emorragiche in un'inibizione dei fattori vasali di emorragia.

Detta influenza consisteva specificatamente nella correzione, più o meno completa dell'angiopsatirosi e forse di altri fattori vasali di emorragia di cui opportune considerazioni tendevano a farci ritenere probativa l'esistenza accanto alla fragilità capillare pura.

Il miglioramento contemporaneamente verificatosi negli altri fattori di emorragia, dei quali taluni, come la piastrinopenia nel morbo di Werlhof, ritenuti elementi patogenetici fondamentali della sindrome emorragica, non faceva che integrare nelle singole condizioni morbose l'azione emostittica vasale della vitamina C. Le modificazioni apportare in essi dal trattamento vitaminico davano un tono di specificità all'azione della vitamina C nelle diverse forme morbose, in quanto venivano così corretti elementi patogenetici caratteristici di ognuna di esse (così l'aumento delle piastrine nelle sindromi emogeniche, così la diminuzione del tempo di coagulazione nelle sindromi emofiliche), ma l'azione emostittica vasale aveva carattere generico, svolgendosi nelle diverse condizioni morbose.

A spiegare tale peculiare azione vasale della vitamina C ci è sembrato che il punto fondamentale fosse rappresentato dalla considerazione che la carenza in vitamina C determina elettivamente uno stato di angiopsatirosi vasale. Nel ruolo cioè sostenuto fisiologicamente dalla vitamina C nell'ambito capillare attraverso il quale la sua carenza comporta tale turbamento vasale, si doveva presumibilmente ricercare il meccanismo della suddetta azione vasale della vitamina C nelle diatesi emorragiche. E ciò prospettammo al di fuori dell'esistenza di correlazioni etiologiche dirette ed indirette fra diatesi emorragiche e scorbuto. Ipotesi le prime sostenute sopratutto da AA. spagnoli (Llopis Elosegui) (35) a spiegare il miglioramento da loro ottenuto con un preparato plurivitaminico nelle diatesi emorragiche (in particolar modo nell'emofilia); dedotte le seconde da talune considerazioni in merito all'importanza delle ghiandole surrenali nella eziopatogenesi delle sindromi emorragiche ed al ruolo svolto dalle ghiandole stesse nel ricambio della vitamina C (la surrenale è l'organo il più ricco in acido ascorbico). Senza ricorrere come abbiamo detto, all'ipotesi di tali correlazioni eziologiche, che non ci sembravano suffragate da sufficienti dati probativi, pensammo che attraverso quello stesso ruolo sostenuto fisiologicamente dalla vitamina C nell'ambito capillare per il quale la sua carenza determina l'insorgere di un peculiare stato emorragiparo vasale, essa inibisse sintomaticamente, al di fuori della causa determinante, qualsiasi turbamento dello stato capillare che avesse come conseguenza l'insorgere di determinate manifestazioni emorragiche vasali.

E così scrivevamo: «... Quello stesso processo di regolazione vasale svolto normalmente dalla vitamina C, attraverso il quale la somministrazione di vitamina ha un'azione specifica sulla diatesi emorragica da avitaminosi C, nelle altre diatesi emorragiche si tradurrebbe, secondo la suddetta ipotesi, in una inibizione generica dell'abnorme stato vasale che può avere *espressioni funzionali analoghe* a quella determinata dalla carenza in vitamina C». E continuavamo: «... L'azione emostittica vasale dell'acido ascorbico nelle diatesi emorragiche sarebbe così intesa in senso strettamente funzionale».

Ne derivava che l'azione emostittica vasale della vitamina C nelle diatesi emorragiche era per così dire *incidentale*, così come del resto lo dimostrava un opportuno raffronto fra l'entità e la durata del miglioramento delle manifestazioni emorragiche (e non soltanto vasali) ottenibili col trattamento vitaminico. Chè anzi talvolta alcuna di esse e proprio taluna fra quelle (emofilia) per le quali più si è ricorsi all'ipotesi di una identità eziologica fra diatesi emorragiche e scorbuto, non mostravano che un beneficio assolutamente scarso, se non addirittura mancante (v. nostra casistica).

All'obbiezione che poteva essere mossa a questa ipotesi, come mai se in tali condizioni morbose non esisteva una carenza in vitamina C, persistendo così l'azione regolatrice vasale fisiologicamente svolta da essa, si manifestasse ciò nonostante quello stato emorragiparo vasale che poi la somministrazione di vitamina C correggeva, rispondemmo facendo osservare come l'effetto emostittico vasale fosse dipendente dall'introduzione di notevoli quantità di vitamina pura per via endovenosa (la via orale dà risultati molto scarsi). Il miglioramento dello stato emorragico era inoltre per lo più transitorio e talvolta soltanto parziale, persistendo lo stato emorragico in latenza: fatti contrastanti coll'ipotesi che di una terapia etiologica si trattasse.

Rivalendoci a quanto Dalldorf e Russel avevano osservato facemmo notare come in questo senso potevano pure deporre i risultati di questi AA. e quelli di ricerche che avevamo in corso relative all'influenza della vitamina C sulla resistenza capillare.

Volevamo alludere con ciò alle ricerche che avevamo allora iniziate e che sono state esposte nella presente nota.

L'aumento della resistenza capillare infatti, da noi ottenuto in condizioni normali di nutrizione in vitamina C ci sembra deponga per l'ipotesi sopra esposta, mettendo in evidenza un ruolo di tal fatta della vitamina C nell'ambito di fattori che compongono la resistenza capillare per cui al *di fuori dell'esistenza d'uno stato di scorbuto latente* si può ottenere un aumento della resistenza capillare colla somministrazione di vitamina C in dose sufficientemente elevata. Ma sopratutto i risultati ottenuti nel 2° gruppo di ricerche portano un ulteriore contributo a favore di questo modo di vedere.

Infatti abbiamo messo in evidenza in stati di angiopsatirosi del tutto diversi, secondari a svariate condizioni morbose o primitivi, una frequente inibizione da parte della vitamina C dello stato emorragiparo vasale: e seppure l'aumento della resistenza capillare fu spiccato soltanto in alcuni casi, è stato però possibile rilevare per lo più una certa tendenza all'aumento, anche se la fragilità capillare permaneva fondamentalmente immutata. Del resto noi abbiamo già fatto una volta osservare nella precedente nota come anche un prolungato trattamento con vitamina C possa essere seguito in taluni casi da un completo insuccesso (peliosi reumatica).

In alcuni dei nostri soggetti l'alimentazione era ricca in vitamina C (aranci sopratutto, di cui gli ammalati si provvedevano largamente data la stagione propizia).

Non ci sembra che in tutte le condizioni morbose nelle quali l'iniezione di vitamina C determinò una riduzione della fragilità capillare, sia prospettabile uno stato di scorbuto latente attraverso la correzione del quale si verificava eventualmente l'azione emostittica della vitamina C.

Va osservato a questo proposito che proprio nel soggetto n. 1 (achilia da cancro dello stomaco) in cui più doveva esser preso in considerazione un difetto nell'utilizzazione della vitamina C introdotta cogli alimenti, secondo la ipotesi già ricordata del Göthlin e di altri AA. (Schultzer), l'iniezione di vitamina ebbe un effetto pressocchè nullo sulla resistenza capillare mentre il segno del laccio rimase invariato. E tale rimase anche dopo un prolungato trattamento per via endovenosa. Comportamento evidentemente del tutto opposto a quello che avrebbe dovuto essere se di uno stato di scorbuto latente si fosse trattato (*). E del tutto analogamente nel soggetto n. 6, nel quale esisteva con ogni probabilità uno stato di scorbuto latente abbiamo visto come l'iniezione di vitamina C abbia sortito uno scarso risultato e soltanto usando una dose elevatissima (180 mg.). Per contro noi abbiamo visto che soggetti abbondantemente alimentati con vitamina C (cirrosi epatica) mostravano uno spiccato aumento della resistenza capillare.

In tali considerazioni trova sostegno la primitiva ipotesi che l'azione emostittica vasale della vitamina C si svolga non in via etiologica, ma invece del

(*) Lo stesso Schultzer (l. c.) del resto, in base alle sue ricerche in un gruppo di soggetti achilici, aveva dichiarato doversi ritenere che la fragilità capillare presente in queste condizioni morbose poteva non esser sempre dovuta ad una carenza vitaminica, intervenendo probabilmente anche altri fattori.

tutto sintomatica, attraverso l'inibizione *generica* delle manifestazioni emorragiche capillari, in quanto espressione « funzionale » identica di processi morbosi diversi.

Naturalmente è intuitivo come a questo modo di vedere, si possa opporre che, poichè l'effetto non è costante, ciò mostra che soltanto in talune condizioni e precisamente in quelle nelle quali esiste uno stato di carenza in vitamina C l'iniezione sorte effetto positivo; negli altri casi la fragilità capillare sarebbe legata a condizioni morbose di tutt'altra natura e come tali non suscettibili di essere influenzate dalla vitamina C. Facciamo però osservare come rimanga pur sempre allora da spiegare l'influenza dimostrata dalla vitamina C sulla resistenza capillare in condizioni normali.

* * *

Se la vitamina C agisce in via sintomatica sulle manifestazioni di fragilità capillare e comunque, in termine più generico, sui fattori vasali di emorragia rimane però pur sempre da spiegare l'intimo meccanismo attraverso il quale il fenomeno si verifica. Il problema ci riporta a quanto abbiamo già una volta esposto, in merito ai risultati ottenuti nel 1° gruppo di ricerche.

In tale problema, così come allora abbiamo accennato, è sopratutto importante lo studio della « modalità » dell'influenza della vitamina C sulla resistenza capillare.

Nel 2° gruppo di ricerche abbiamo visto come l'aumento della resistenza capillare comparisse entro breve tempo dall'iniezione. Nel morbo di Werlhof la resistenza capillare alla prova di Hecht apparve nettamente aumentata dopo 40' dall'iniezione, nella cirrosi epatica dopo 1 ora e 1/2 circa e così pure nel soggetto uremico. Il segno del laccio, come abbiamo visto, in questi soggetti venne eseguito dopo 40'-90', risultando in tal momento nettamente ridotto.

Anche se non abbiamo potuto eseguire con quest'ultima prova ricerche più accurate, oltremodo desiderabili per stabilire il limite minimo di comparsa del fenomeno (il che del resto era praticamente impossibile a farsi sugli stessi soggetti), è ad ogni modo evidente la rapidità d'azione della vitamina C nei confronti di tali manifestazioni di emorragiosi capillare. L'osservazione è di importanza fondamentale nei riguardi dell'intimo meccanismo d'azione della vitamina C da un lato e dall'altro per gli spunti che se ne possono trarre relativamente al meccanismo di produzione delle manifestazioni emorragiche da stasi provocata e da prova della coppetta (fragilità capillare). Va però prima osservato come l'aumento della resistenza capillare si sia reso manifesto più tardivamente rispetto all'aumento riscontrato nei soggetti normali del 1° gruppo. Tale diversità di comportamento è probabilmente riferibile, come abbiamo già fatto rilevare a proposito dei risultati ottenuti da Dalldorf e Russel, al fatto in se stesso dell'esistenza di una resistenza capillare inferiore alla norma, al di fuori dell'intimo meccanismo di azione della vitamina C, che rimane con ogni probabilità fondamentalmente identico tanto nelle une che nelle altre condizioni di esperimento.

Per riguardo a detto meccanismo d'azione il problema è evidentemente legato a quello della patogenesi delle manifestazioni di fragilità capillare prese in considerazione. Dovremmo qui ripetere quanto abbiamo già detto a proposito dei risultati ottenuti nei soggetti normali, cui rimandiamo.

Facciamo rilevare soltanto come del tutto analogamente al comportamento della fragilità capillare, rilevata col metodo della coppetta, il segno del laccio abbia subito l'influenza inibitrice della vitamina C e, quello che più importa, con modalità del tutto identiche.

Tutti quei fattori cioè ai quali è legata la fragilità capillare quanto quelli dai quali dipendono le manifestazioni emorragiche da stasi prolungata (segno del laccio) possono subire l'influenza inibitrice della vitamina C.

Fra questi fattori, cade opportuno escludere qui l'intervento di quello ematico (piastrinopenia) prospettato dal Frank a spiegare le manifestazioni emorragiche da stasi nel morbo di Werlhof. Nel nostro caso infatti il segno del laccio subì una cospicua riduzione entro 40' dell'iniezione di vitamina C. Se è vero che l'acido ascorbico determina nel morbo di Werlhof un aumento delle piastrine (Böger e Schröder, Engelkes, Weil, Lunedei e Giannoni, Cotti, Böger e Martini) va però osservato che tale aumento si verifica soltanto dopo un prolungato trattamento. Del resto nel nostro caso il conteggio delle piastrine eseguito dopo 1 ora dall'iniezione non mise in evidenza modificazioni numeriche di sorta. Si ricordi però, che il Frank oltre al fattore piastrinopenico ammette anche l'intervento d'un componente vasala nel determinismo del segno del laccio negli stati emogenici.

Anche i risultati ottenuti in questa serie di ricerche dimostrano che le turbe vasali alle quali è legata la comparsa del segno del laccio sono, così come quelle che determinano la diminuzione della resistenza capillare, in taluni casi almeno *reversibili*. Se si tratti di manifestazioni puramente funzionali oppure se provengono da particolari modificazioni nello stato chimico-fisico dei componenti l'endotelio capillare (cui potrebbe essere in particolar modo legata la « permeabilità » delle pareti vasali) nulla sappiamo di certo. Ad ogni modo la vitamina C dimostra una peculiare azione regolatrice su tali fattori di emorragia. Detta azione va verosimilmente unificata a quella svolta dalla vitamina nell'ambito dei fattori che con ogni probabilità « *regolano* » *fisiologicamente la resistenza capillare*, e ciò va prospettato non soltanto da un punto di vista puramente speculativo, ma sopratutto in base ai risultati da noi ottenuti nelle une e nelle altre condizioni di esperimento.

Per ultimo va rilevato, come risulta dai nostri protocolli (caso n. 3, cirrosi epatica), che il segno del laccio potè subire un'imponente riduzione, fino praticamente alla sua scomparsa, mentre la fragilità capillare alla prova di Hecht (cm. 23) persisteva ancora immutata per qualche tempo a testimoniare ancora una volta l'intervento sul determinismo del segno del laccio di fattori estranei alle prove di fragilità capillare pura.

Come mai, dato il nostro modo di vedere riguardo al meccanismo d'azione della vitamina C nelle diatesi emorragiche, in alcuni stati di meiopragia vasale l'iniezione di vitamina determini un aumento della resistenza capillare, mentre in altri casi l'effetto è nullo, considerazione che potrebbe spingere a distinguere gli eventuali stati emorragici in due categorie (dovuti o no a carenza in vitamina C), il problema va forse collegato all'intima patogenesi delle manifestazioni emorragiche nelle diverse condizioni morbose. Potrebbe darsi, per esempio, che quando le suddette manifestazioni emorragiche sono sopratutto l'espressione di determinate alterazioni organiche dell'endotelio capillare l'influenza della vitamina C non abbia alcun effetto.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

La carenza in vitamina C determina una fragilità capillare rilevabile oltrechè nello scorbuto conclamato negli stati così detti di prescorbuto e di scorbuto latente mediante le comuni prove di resistenza capillare. Fra queste si è ricorsi in particolar modo alla prova del laccio ed a quella di Hecht o prova della ventosa. Con esse è possibile mettere in evidenza stati iniziali di scorbuto in altro modo non manifesto. Queste osservazioni hanno condotto recenti Autori a valersi della prova del laccio, debitamente elaborata, come indice dello standard individuale in vitamina C (Göthlin e scuola). Recentemente AA. americani (Dalldorf e Russel) hanno osservato in alcuni soggetti presentanti una spiccata fragilità capillare un rapido aumento della resistenza capillare (valutata col metodo di Hecht) in seguito all'iniezione endovenosa di 50-100 mg. di vitamina C pura (l-acido ascorbico). Ne conclusero per la natura avitaminosica di tale fragilità capillare (stati di scorbuto latente). L'aumento della res. cap. si verificava entro 1-2 ore dall'iniezione.

Partendo da queste osservazioni sono state condotte ricerche sistematiche sull'influenza della vitamina C, iniettata per via endovenosa, sulla resistenza capillare, seguendone il comportamento a varia distanza di tempo da un'unica iniezione di vitamina C (in dose di 100-200 mg.) sia in un gruppo di soggetti normali, sia in un gruppo di pazienti presentanti una spiccata fragilità capillare (in parte affetti da diatesi emorragiche di varia natura).

Per questa ricerca nel 1° gruppo è stata usata la prova di Hecht. Con questo metodo è possibile esprimere in cifre (corrispondenti ai cm. di pressione negativa necessari a far comparire la prima petecchia emorragica) venne la resistenza dei capillari e dei vasellini cutanei alla brusca decompressione. Nel secondo gruppo di pazienti oltre questa venne praticata la prova del laccio eseguendo 2 determinazioni: una prima e l'altra dopo l'iniezione di vitamina.

Nel primo gruppo di soggetti venne osservato costantemente uno spiccato aumento della resistenza capillare. Esso iniziava a brevissima distanza di tempo dall'iniezione (10'-20'), per salire rapidamente ai valori massimi. Dopo essere persistita per qualche ora aumentata, la resistenza capillare ritornava poi ai valori primitivi, che venivano raggiunti nella maggior parte dei casi entro 24 ore. Un comportamento cioè del tutto analogo a quello riscontrato dagli AA. americani in soggetti con aumentata fragilità capillare.

Risultati del tutto identici vennero ottenuti in diversi soggetti del secondo gruppo affetti da diatesi emorragiche di diversa natura (m. di Werlhof, cirrosi epatica, rene grinzo genuino). In essi infatti l'iniezione di vitamina C fu seguìta da un aumento della resistenza capillare fino a valori normali, mentre il segno del laccio mostrava una spiccata riduzione. In qualche altro caso l'iniezione di vitamina C fu pressochè senza risultato (fra questi un caso di achilia da carcinoma gastrico).

I risultati ottenuti vengono discussi da un lato in relazione al ruolo svolto fisiologicamente dalla vitamina C nell'ambito capillare attraverso il quale la sua carenza è seguìta dalla comparsa di un peculiare stato di fragilità capillare e dall'altro nei confronti dell'azione emostittica esercitata dalla vitamina stessa nelle diatesi emorragiche.

Dati i risultati del tutto identici ottenuti sia in condizioni normali sia

nelle diatesi emorragiche se ne deduce che la vitamina C determina l'aumento della res. cap. attraverso un analogo meccanismo d'azione.

A spiegare tale meccanismo vennero prese in considerazione talune ipotesi.

BIBLIOGRAFIA.

1) CHEVALLIER P. *Problemes actuels de Path. Méd.* A. Clerc, éd. Masson, Paris, 1931.
2) DALLDORF J. Am. Journ. of Dis. Child., 1933, T. 46, p. 794.
3) HESS A. F. e H. FISCH. *Infantile scurvy. The Blood, the Blood-vessels a the Diet.* Am. J. Dis. Child., 1914, T. 8, p. 386; *Scurvy, Past. a. Present* (A. F. HESS). Philadelphia, Lippincot, Comp., 1920.
4) ÖHNELL H. Acta Med. Scand., 1928, T. 68, p. 176.
5) DAVIDSON P. B. Journ. Am. Med. Ass., 1928, T. 90, p. 1014.
6) GÖTHLIN G. F. Scand. Arch. Phys., 1931, p. 225; Journ. Lab. a. Clin. Med., 1932-33, T. 18, p. 484; Nord. Med. Tidskr., 1932, 4, p. 225.
7) FALK G., O. K. GÖTHLIN.. Upsala Läkar Föch., 1932, Ht. 1/4.
8) STOKING R. E. Arch. Ped., 1933.
9) LINDBERG G. Hygiea, 1933, p. 10.
10) A. F. HESS. J. Am. Med. Ass., 1932, T. 98, p. 1429
11) HULTGREEN G. V. Nord. med. Tidskr., 1933, p. 615.
12) GABBE E. Klin. Woch., 1934, n. 39.
13) SEYDERHELM R. u. M. HEINEMANN. Deut. med. Woch., 1930, n. 56, s. 860
14) WEIL P. E. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., Paris, 1930, n. 16.
15) SCHOUR M. Klin. Woch., 1929, n. 8, s. 813.
16) SCHULTZER P. Acta med. Scand., 1934, Bd. 81, s. 113.
17) STEPP. *Aussprache über das Vit. C.* Darmstadt, 1934.
18) WIEMER P. Zeit. f. d. ges. exp. Med., 1931, Bd. 78, s. 229.
19) DALLDORF J. Am. Journ. of Dis. Child., 1933, T. 46, p. 794.
20) HECHT A. Jahrb. f. Kindrheilk., 1907, Bd., 65, s. 113.
21) DALLDORF J. a. RUSSEL. Journ. of the Am. med. Ass., 1935, T. 104, p. 1701.
22) LUNEDEI A. Riv. Clin. Med., 1932, nn. 12-13-14-15, p. 499 e seg.
LUNEDEI A. e GIANNONI A. Lo Sperimentale, 1929, n. 4.
23) FRANK E. *Diatesi emorragiche*, in *La Clinica Moderna*, di G. e F. KLEMPERER. Ed. Utet., Torino.
24. LEWIS TH. a. HARMER J. M. Heart, 1926, 13, p. 337.
25) DA SILVA y MELLO. Münch. med. Woch., 1929, n. 41, s. 1717.
26) FINDLAY G. M. Journ. Path. a. Bact., 1921, T. 24, p. 446.
27) HAYEM. Gaz. med. de Paris, 1871, T. 26, p. 126.
28) LASEGUE et LEGROUX. Arch. gen. de méd., Paris, 1871, p. 680.
29) WOLBACH S. B. a. P. R. HOWE. Arch of Path. a. Lab. Med., 1926, T. 1, p. 1.
30) STEPHAN R. Klin. Woch. n. 58, s. 317.
31) ARRIGONI A. e CALABRESI M. Haematologica, 1929, n. 3, p. 245.
32) MEINERI P. A. Il Dermosifilografo, 1931, n. 3, p. 141.
33) BÖGER H. u. H. SCHRÖDER. Klin. Woch., 1934, 1, s. 842.
34) L. COTTI. Haematologica, 1935, n. 10.
35) C. ELOSEGUI u. F. LLOPIS. Arch. Card. y Hemat., Madrid, 1926, n. 8 e
F. LLOPIS. *Hemofilia y su tratamiento.* Ed. Paracelso, Madrid, 1928.

III.

ISTITUTO DI SEMEIOTICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. A. SIGNORELLI.

Sulla misurazione della resistenza capillare alla trazione cutanea.

Dott. FRANCO RECCHIA e Dott. ELENA SIGNORELLI

Lo studio clinico dei capillari superficiali è salito in questi ultimi anni ad importanza notevolissima ed ha permesso di chiarire alcune caratteristiche fisio-patologiche di questo distretto circolatorio, nel quale si svolgono gli scambi nutritivi di permeazione vasale tra i tessuti. In merito a questa sua preminente funzionalità esso difficilmente sfugge alle influenze morbose, e risulta quindi il più spesso apprezzabilmente partecipe nel determinismo sintomatico.

La fragilità del sistema capillare ci è lumeggiata dalle conoscenze istologiche che lo dimostrano costituito da minuscoli canalicoli di intercomunicazione arterovenosa, sulla cui costituzione parietale, pur assai semplice, ancora verte discussione, sopratutto tra sede e sede nonchè tra sezione e sezione. La opportuna distinzione fra tratto venoso e arterioso dei capillari rende ancor più analitica l'indagine nelle condizioni patologiche vasali e ha permesso di selezionare sindromi emorragiche più specialmente connesse con l'uno o l'altro tratto, cioè a significato fisio-patologico prevalentemente venoso o arterioso. Comunque, la sottigliezza e la semplicità istologica delle pareti capillari che, formate da un'avventizia rudimentale, giungono a ridursi ad un semplice tubo endoteliale nudo, in confronto alla complessa struttura dei grossi e medi vasi, lo rendono estremamente sensibile e fragile, lo fanno accessibile allo studio della sua maggiore o minore labilità alla prova clinica, che in alcuni distretti riesce assai bene demarcabile.

Per cui la « resistenza » alla fratturazione si può riconoscere come una proprietà fondamentale dell'endotelio capillare, a traverso il cui studio siamo in grado di ottenere quelle nozioni fondamentali che permettono un congruo apprezzamento della fisio-patologia del sistema capillare.

Infatti, dopo la individualizzazione semeiologica del *polso capillare* ad opera di Quincke, costituisce una delle prime indagini fatte sui capillari, la determinazione della loro fragilità attraverso la prova del *laccio* e della *coppetta*. Si può dire che si esauriva a questi due fenomeni la semeiologia capillare di un tempo.

Le influenze vasomotorie e trofiche di natura nervosa e secretoria accertate in seguito e sotto il cui dominio regolatore vivono i capillari, ci hanno reso conto poi di molteplici fattori che si assommano nel modificare il compito ed i risultati delle ricerche, per la sensibilità estrema cui gli endoteli che li delimitano soggiacciono agli effetti di minimi influssi sperimentali, e corrispondentemente per la reattività spiccata che rivelano agli stimoli abnormi patologici.

Alla luce della prospettata complessità funzionale, il cuore periferico, oltre a permettere lo studio della resistenza alla « rexi » da stasi, ha acquistato due metodi fondamentali di esplorazione clinica che la integrano e si integrano a vicenda: la « *capillaroscopia* » capace di rilevarne caratteri funzionali ed istiologici in vivo e « *la tonometria* » capace di misurare la pressione endocapillare. In fine abbiamo dei metodi per determinare la « permeabilità » degli endoteli vasocapillari a traverso il potere trasudatorio di essi che risulta indagabile da un lato col mezzo dei vescicanti (« *prova della flittena o di Petersen* » inquadrata nel tempo, nella quantità e nella qualità del trasudato), dall'altro con l'ausilio della stessa capillaroscopia, che permette il rilievo delle lesioni *preemorragiche* o *paraemorragiche* provocate dalla stasi.

Infine sviluppando le primitive ricerche di Krogh, Harrop e Herzog, che videro le sostanze coloranti vitali normalmente trattenute entro la parete capillare attraversarla invece se si provoca in essi una dilatazione da stasi, anche con le *microiniezioni capillari di sostanze coloranti* (Landvis) che variano tra loro di proprietà per tempo di trasudazione da stasi, si può dedurre un concetto della funzionalità di permeazione dei singoli distretti capillari.

È opportuno ribadire che « resistenza » e « permeabilità » capillare vanno poi opportunamente correlate (Müller, Lewis, Dale e Rickter ecc.) e dobbiamo ritenere che esiste in effetto un intimo rapporto tra dilatazione capillare ed aumento di permeabilità non nel senso puramente meccanico di filtrazione o di osmosi quali per il passato si è voluto ritenere (dilatazione degli stomi), ma alla luce delle complesse alterazioni vago-simpatiche che governano l'equilibrio elettrolitico al di qua e al di là dell'endotelio capillare.

Enunciate sommariamente le nozioni elementari che stabiliscono il divenire continuo della « *indagine capillare* », fermiamoci all'esame della « *prova del laccio* » che costituisce la ricerca base atta a determinare uno stato di fragilità capillare.

La storia dice in realtà che lo Stephan nel 1920, dopo gli orientamenti di Leede (1911) ed Herz e Ficher (1914), parla fra i primi di « *sintoma endoteliale* » secondo il quale la stasi si fa rivelatrice, a traverso la sua capacità maggiore o minore di provocare emorragia, di un danno insito nell'endotelio capillare (tossine batteriche, cataboliti, turbe endocrine, carenze vitaminiche). Gram nel 1921 inserisce il metodo del laccio nello studio sistematico delle diatesi emorragiche e lo Schrader ne perfeziona l'apprezzamento ravvisando nella patogenesi del danno endoteliale anche una carenza eventuale di principi della coagulazione sanguigna. E dal punto di vista patogenico la lesione endoteliale provocata dalla prova del laccio è stata in effetto messa in relazione a vari elementi, oltre a quello fondamentale, dai più accettato, relativo all'aumento della pressione capillare in un determinato distretto ad endotelio più o meno leso. Infatti alcuni pensarono a prevalenti disturbi di

vaso-innervazione, altri all'intervento di sostanze vaso-dilatatrici o perfino a lesioni di discontinuità infettiva endoteliale; un particolare rilievo merita, come vedremo, lo studio dell'acidosi locale a livello dell'ostacolo venoso.

Ma la letteratura è assai ricca di AA. che si sono adoperati ad applicare, modificare, interpretare la prova del laccio, così che vi troviamo descritta una prova secondo Rumpel-Leede, Duke, Stephan, Hess, Franck, Grocco-Frugoni-Giugni, Micheli, ed altri.

Ciò dimostra come con successivi tentativi di perfezionamento alla luce di nuove obiezioni e di nuove osservazioni sulla fisiopatologia capillare e con nuove concezioni patogeniche, si sia passati dalla misurazione empirica della fragilità capillare alla determinazione sempre più precisa e ragionata della resistenza dei capillari stessi mediante una prova del laccio più perfezionata.

Infatti al suo impiego bruto e mal controllabile di semplice compressione a monte del distretto cutaneo in esame, si sono mano a mano aggiunti degli accorgimenti tecnici adatti a migliorare le caratteristiche della prova anche nei piccoli dettagli rendendola più razionale e più uniformemente costante nella sua efficienza.

Pur mantenendo la sede della ricerca nel braccio, come adatto alla compressione ed alla provocazione della stasi del laccio e per la piega del cubito, ove la cute è sottile con irrorazione cospicua come distretto di elezione per l'apprezzamento della resistenza capillare, si è provveduto a favorire il massimo di pressione endocapillare, assicurando il massimo afflusso arterioso con la minima possibilità di deflusso venoso, ciò che si ottiene agevolmente sotto pressione minima.

Nella pratica clinica Frugoni e Giugni, Micheli e Fontana misurano appunto la fragilità capillare mantenendo il bracciale in comunicazione con un manometro che assicuri la persistenza di pressione minima del soggetto in esame durante tutta la prova.

Nella tecnica speciale si è via via ancora dimostrato doversi tener conto della temperatura ambiente, della posizione del braccio, della sua altezza rispetto al cuore, della differente tensione necessaria a raggiungere la pressione minima ecc.

Si legge nei vecchi trattati che in individui normali la stasi provocata nell'avambraccio non determina entro 3' la comparsa di emorragie puntiformi; ma se la ricerca è condotta sotto pressione minima, il tempo utile di osservazione allora risulta più prolungato e generalmente fissato a 10-15' m'. La positività della prova è caratterizzata dalla comparsa di numerose emorragie nella piega del cubito il cui calibro è variabile ed il cui numero deve superare una certa cifra. Si parla in genere di prova negativa, prova positiva, prova debolmente positiva, positiva intensa, con criteri che non sono ben nettamente standardizzati.

Altri provvedono al conteggio delle emorragie che compiono nella unità di tempo.

Gothlin e Upsala, che hanno ideato un metodo per giudicare del contenuto di vitamina C dal grado di resistenza capillare si applicano a perfezionare agli estremi di sensibilità la prova del laccio ed a questo scopo circoscrivono appunto nella piega del cubito una superficie cutanea con centro in coincidenza del centro del cavo stesso per un diametro di 60 mm., vi dise-

gnano i limiti e mantengono sotto manometro la pressione stabilita per 15'; essi fissano i limiti fra i vari gradi di pressione e forza capillare in base allo schema seguente:

1° grado: non ci sono petecchie sulla pelle esaminata alla pressione di 50 mm. di Hg. in 15'.

2° grado: le petecchie appaiono alla pressione di 50 cc. Hg. ma il numero non sorpassa la cifra 6.

3° grado: più di 6 petecchie appaiono a 50 mm. Hg.; ma nessuna o al massimo una a 35 mm.

4° grado: per lo meno 2 petecchie sono presenti ad una pressione di 35 mm. di Hg.

In conclusione il perfezionamento apportato alla prova del laccio come mezzo di ottenere una più matematica misurazione della resistenza capillare ha comportato una necessaria limitazione della prova stessa ai capillari contenuti nell'ambito della piega del cubito. Ma se questa sede può essere ritenuta l'indice abituale della vaso-labilità generale, pure la comparazione distrettuale alla luce delle conoscenza sulla labilità segmentaria dei distretti capillari in determinate forme diatesiche ha spinto i ricercatori a rendere più universale il metodo di ricerca, ciò che ha permesso svelare di conseguenza, determinate sindromi di labilità distrettuale spesso metamerica.

Inoltre l'indagine ulteriore capillaroscopica ha messo in evidenza dei fenomeni che precedono l'emorragia e con essa si svolgono. La lesione elementare creata dal laccio non risulta così semplice e uniformabile, quale si considera la emorragia puntiforme, la petecchia, perchè vi sono lesioni pre-emorragiche o para-emorragiche di carattere essudativo o da stasi con semplice dilitazione distrettuale controllabili al capillaroscopio od anche semplici tortuosità capillari rilevabili, entro certi limiti anche istologicamente, elementi che vanno considerati e giustamente apprezzati nello studio patogenetico della emorragia capillare. Evidentemente alla rottura del capillare nei punti più deboli creati dalla endoteliosi, precede un periodo di resistenza del tratto capillare che li comprende e che corrisponde a una specie di « *tempo di incubazione della emorragia* » che è computabile in base al tempo necessario per la comparsa della emorragia stessa, e durante il quale si possono svolgere più o meno spiccati « *fenomeni di permeazione* ». La rottura del capillare potrà essere in questo proposito anche parcellare, con lieve stravaso ematico e rapido ristagno o comprendere un più ampio settore fino a costituire una vera e propria « rexi » capillare. Orbene, durante questo tempo, che prepara la emorragia, la pressione endocapillare saggia, per così dire, i punti di minore resistenza, onde espletare in essi il danno maggiore che culmina nello stravaso ematico. In questo meccanismo avvengono verosimilmente delle tensioni centrifughe rispetto all'asse capillare che agiscono sulle pareti endoteliali e possono lederne parzialmente la trama con permeazione ed essudazione sierosa o sieroematica a forma di strie perivasali a tipo essudativo risultanti dallo sfiancamento capillare per ampliamento del lume.

Ma non tutta la patogenesi si può ridurre oggi ad una semplice valutazione meccanica: la scuola di Frugoni si è a lungo recentemente indugiata sull'argomento valorizzando con gli opportuni dosaggi l'ipotesi dell'intervento concomitante di una attività tossica lesiva della parete la cui espres-

sione fondamentale è rivelata dall'acidosi locale, prossimale, conseguente alla stasi

Questi fenomeni, che sono rilevabili col metodo capillaroscopio, prima, durante, e dopo la prova del laccio, possono riassumersi in:

1) alterazioni morfologiche (ampliamenti e tortuosità del capillare);

2) visibilità dei plessi sottovenulari per dilatazione e replezione. Fatti legati in via fisiopatologica per lo più all'ipotonia capillare.

3) si possono riscontrare gli esiti di pregresse emorragie.

Fenomeni di tale natura assai complessa, molto probabilmente si verificano anche a seguito della « *trazione capillare* » per decompressione di una zona cutanea, ma certamente con direttive modificate inerenti alla diversità tecnica del metodo di indagine.

Questo secondo metodo, cronologicamente più recente, atto a determinare la fragilità capillare, non ha fino ad oggi subito un'applicazione diffusa, nè una differenziazione di risultati utilizzabili nel campo patologico. Esso è rappresentato dall'aspirazione cutanea, realizzata mediante la prova della coppetta o della ventosa, che traendo la cute, vi determina la rottura dei capillari più fragili.

Nel 1907 Hecht pensò di misurare la resistenza capillare in base alla registrazione della forza necessaria ad ottenere mediante una ventosa graduabile delle emorragie cutanee. Si tratta di una ventosa comunicante da una parte con un manometro a mercurio, dall'altra con un aspiratore Bunsen; un complesso che permette la misurazione dello « sforzo di trazione » compiuta dalla pompa aspirante.

L'indagine è stata poi ripresa da Silva in Brasile nel 1922 e da Kogan i quali determinavano per mezzo di piccole pompe aspirative una pressione negativa agente sulla cute e sotto il cui controllo seguivano la comparsa di emorragie capillari.

Opportune modificazioni sono state presso di noi realizzate nel 1919 da Riva-Rocci colla costruzione di un apparecchio composto di una ventosa di vetro comunicante per mezzo di un tubo resistente di gomma con una bottiglia capace a due vie, la cui pressione negativa è controllata da un manometro a mercurio, mantenuta e regolata con una pompa aspirante a pressione graduabile del tipo Potain. L'apparecchio deve essere a perfetta tenuta d'aria e sul tubo di gomma, che unisce la coppetta alla bottiglia, va intercalata una via di scarico. Determinato un valore di pressione negativa nella bottiglia interposta, facendo funzionare l'aspiratore, si applica la ventosa sul distretto cutaneo in esame e per mezzo di un'apposita chiavetta si mette in comunicazione il serbatoio con la superficie cutanea ottenendo una forza di trazione esattamente controllabile. L'A. non è sceso però a determinazioni cliniche su vasta scala, il che è stato invece estesamente realizzato con un apparecchio modificato dal Frontali nel 1927. Questo A. si è valso dell'apparecchio di Riva-Rocci sostituendo alla pompa aspirante di Potain, un aspiratore a caduta d'acqua, onde evitare, nonostante l'interposizione di un voluminoso serbatoio di compensazione, delle aspirazioni troppo brusche e violente. Cosicchè mediante l'uso della pompa ad acqua l'A. ritiene possibile anche di fare a meno della bottiglia interposta innestando direttamente con un tubo ad U la pompa, la coppetta da una parte e il manometro dall'altra. Il Frontali ha inoltre completato le ricerche combinando l'uso dell'apparecchio Riva-Rocci

modificato al controllo capillaroscopico ed alla tonometria capillare in modo da scrivere un ampio e completo capitolo sulla fisiopatologia dei capillari del bambino.

Nella scuola di Schupfer è stata anche prospettata nel 1928 dal Galletti una tecnica più selezionata per lo studio della resistenza capillare alla trazione. L'ideatore infatti ha pensato di ottenere una depressione barometrica per mezzo di una semplice colonna di mercurio ripartita in due tubi di vetro calibrati e paralleli, comunicanti alla loro base per mezzo di un sottile tubo di gomma; il sistema è ripieno fino ad un determinato livello di mercurio. L'istallazione delle due sezioni su di un supporto di legno permette il relativo graduale scorrimento di essi, per modo che in base alla legge dei vasi comunicanti abbassando uno dei tubi si ottiene a livello del menisco dell'altro una trazione che rappresenta la forza sfruttata per lo studio della resistenza capillare mediante una coppetta con esso tubo connessa. Ne deriva che il dislivello di mercurio nei tubi misura esattamente in mm. di Hg. la depressione barometrica esistente nella coppetta di vetro, quindi l'aspirazione a cui è sottoposta la cute in esame.

Noi abbiamo utilizzato un apparecchio di tipo Riva-Rocci modificato, a perfetta tenuta di vuoto, connesso con un cono di coppettazione di vetro a sua volta controllato da un manometro a mercurio ed in cui si può anche innestare, un capillaroscopio, in modo da ottenere un insieme atto a seguire la genesi a varia misura di depressione delle modificazioni preemorragiche e paraemorragiche che costituiscono le componenti elementari del fenomeno emorragico. Basta unire uno speciale cono di coppettazione sufficientemente spesso alla base, di una apertura a vite su cui si può avvitare il tubo a vite da un capillaroscopio opportunamente lungo da raggiungere la distanza utile dalla cute per l'osservazione capillaroscopica. Il resto dell'apparecchio consta di un recipiente sufficientemente capace, nel quale si ottengono alti valori di depressione per mezzo di una pompa ad aspirazione e che è controllato da un manometro a sfera di primo orientamento. Il serbatoio di « energia di attrazione » è altresì connesso per mezzo di un tubo resistente di gomma alla coppetta a due vie nell'apparecchio semplice (o a tre vie se connesso al capillaroscopio), una comunicante al serbatoio stesso; l'altra munita di un rubinetto di scarico. Si può anche regolare utilmente l'impiego non troppo brusco della forza di trazione per mezzo di una chiavetta interposta sul tubo di gomma; il controllo del « titolo di depressione » è compiuto da un manometro a mercurio. Tutto l'apparecchio può essere installato in una cassetta trasportabile che viene approntata ogni qualvolta se ne richieda la necessità.

Nei risultati della determinazione bisogna distinguere anzitutto tre fatti macroscopici elementari (meglio controllabili con uso di lente):

1) la presenza di emorragie puntiformi di varia dimensione e forma e di aspetto grossolanamente simile a quelle che si producono con la prova del laccio;

2) la presenza di striature pallide o roseo-iperemiche per lo più di breve durata, con ritorno più o meno rapido alla normalità;

3) la cianosi asfittica più o meno spiccata che compare su tutta la zona sottoposta a suzioni e che cessa ben presto cessata l'azione meccanica, ma che impedisce per alcun tempo l'apprezzamento del secondo fenomeno il

quale si fa evidente solo col cessare della stasi e quindi col dileguarsi della cianosi.

Quindi la cianosi è il fenomeno più fugace, vengono poi le strie iperemiche o trasudative che sono (pallide o rosee) ed infine restano definitivamente isolate le emorragie puntiformi.

Bisogna anzitutto dire che da caso a caso noi troviamo tutta una graduazione d'intensità con la quale si mette in evidenza il fenomeno 2°, e d'altra parte che questo non è legato alla intensità del fenomeno 3°; nè in via assoluta all'intensa positività del fenomeno 1°.

È evidente però che solo lo stravaso ematico costituisce un fenomeno istologicamente apprezzabile. Mentre per gli altri due aspetti dobbiamo analizzare tutto il complesso patogenetico che culmina nella « rexi capillare ».

Il calibro capillare ed il contenuto ematico che in esso penetra e scorre nell'unità di spazio e di tempo costituiscono, analogamente a quanto avviene per i grossi vasi, la capacità di quel capillare e quindi la *gittata misura* di esso. Questa può variare per condizioni varie sia per variazioni diametrali del capillare, vasomotorie o patologiche (fattore autoctono) sia per influenze circolatorie, centrali o periferiche (fattore dinamico); la variazione può essere permanente od occasionale; un esempio della prima ci è fornito dalla stasi provocata da compressione indiretta al laccio su una determinata regione, della cui durata possiamo essere arbitri. Anzi in quest'ultimo caso possiamo anche regolarne il grado. Il sistema capillare si può considerare dotato di una attività fondamentale autonoma riguardante la facoltà di dilatarsi o restringersi anche in guisa distrettuale. Tale facoltà non è soggetta semplicemente a leggi dinamiche, ma è spesso il fulcro delle necessità nutritive anaboliche e cataboliche dei tessuti. Naturalmente le modificazioni circolatorie possono influenzare quest'attività. Modificazioni a carico di questa sono evidentemente causa di sintomi clinici più o meno apparentemente apprezzabili, più o meno circoscritti.

È ad ogni modo le facoltà di dilatarsi e di retrarsi attivamente che entrano in gioco quando noi provochiamo la stasi, sia nel senso di resistere allo sfiancamento mediante la dilatazione attiva del capillare integro, sia nel reagire opponendovi una certa resistenza attiva e istologica, nonchè nel ritornare su sè stesso più o meno rapidamente una volta cessato lo stimolo mediante la contrazione capillare. Dopo lunga dilatazione può risultare un successivo ritorno al calibro abituale ed indugiare per una specie di paralisi transitoria delle facoltà contrattili. Però in condizioni normali ciò si verifica piuttosto rapidamente.

Questo fenomeno si può studiare agevolmente mediante il controllo capillaroscopio e squisitamente quando la dilatazione ha avuto luogo col meccanismo patogenetico della trazione cutanea distrettuale. Mediante l'osservazione capillaroscopica eseguita subito dopo la prova in alcuni casi di diatesi emorragica allo stato latente, cioè cessato il periodo emorragico acuto (un caso di porpora tipo Werlof, due casi di porpora reumatica, tre casi di cirrosi epatica) a parte la possibilità di provocare precoci e numerose emorragie puntiformi, era evidente la contemporanea dilatazione più che la tortuosità, di alcune anse capillari affioranti rispetto ad altre vicine, dilatazione che permaneva a lungo, fino a qualche ora dalla trazione laddove il fenomeno nelle stesse condizioni di esperimento (stessa zona cutanea esa-

minata, stesso grado e tempo di decompressione) nel soggetto sano, o non è demarcabile o è appena abbozzato, e comunque cede assai più rapidamente.

La capillaroscopia dimostra che questo fenomeno è evidente per vasi capillari in sede di striatura cutanea macroscopicamente delineata.

Sembrerebbe dunque che la elasticità del capillare stesso venga ad essere assai ridotta in alcuni casi sia nel senso di labilità alla trazione come quello di torpidità di retrazione (contrattilità).

Ora premesse queste nozioni generali e utilizzando le osservazioni suddescritte possiamo domandarci: il meccanismo col quale si producono queste emorragie da trazione è comparabile a quello che le determina nella prova del laccio?

È probabile che solo in parte. Infatti con la prova del laccio sottoponiamo i capillari della piega del cubito esclusivamente ad una iperpressione endogena centrifuga causata dalla stasi, con conseguente dilatazione vasale proporzionale direttamente alla elasticità della parete vasale e alla forza della colonna liquida contenuta, e indirettamente al tono e alla coesione anatomica della parete stessa.

Un capillare sottoposto a stasi si assoggetterà dunque a questo contrasto: dilatazione che tende ad essere vinta dal tono della parete in primo tempo e resistenza della parete in seguito, quando il tono non sia più sufficiente a contenere la pressione che la massa liquida esercita sulla parete capillare.

Quindi nella stasi si verifica dilatazione finchè è possibile, equilibrata dalla resistenza della parete, prima in senso funzionale e poi in senso anatomico, e rottura terminale nei punti più deboli.

Mediante la coppettazione graduabile dobbiamo pensare invece che il contenuto capillare ematico resti limitato rispetto a quanto si verifica nel caso che precede per quanto trattenuto nella quantità abituale della « gittata misura » di quel capillare accresciuta da un contributo ematico proveniente da « suzione » da distretti venosi più profondi, e che vada massimamente soggetto a una trazione da pressione negativa esogena che si ripercuote sul capillare dalla cute e dal tessuto pericapillare, il quale ultimo in alcuni punti essendo anche più lasso, permette dapprima un inarcamento poi una specie di angolazione e di erniosità ansiforme in alcune zone capillari più soggette o più sensibili alla trazione. Fatti questi confermabili mediante l'indagine capillaroscopica.

Le strie iperemiche che si evidenziano, scomparsa la cianosi, probabilmente sono dunque dovute a sfiancamento del capillare con essudazione sierosa pericapillare interstiziale da suzione a traverso gli endoteli, e cessata la trazione, a conseguente iperemia locale. Si tratta probabilmente di paresi vaso-motoria indotta dal trauma di coppettazione di natura abnorme per il capillare solo abituato alle variazioni limitate di pressione endogena.

La cianosi invece significa bensì un ristagno di sangue, ma essa è dovuta piuttosto al ristagno ematico in sito con totale deossigenazione venosa (onde anche qui l'acidosi patogeneticamente invocata come parte responsabile della lesione capillare emorragica nella stasi) e probabilmente risulta anche legata al modico afflusso che la suzione è capace di provocare attraverso i vasi che si approfondano dal derma nel sottocutaneo.

Quindi concludendo, nel caso del laccio si verifica: dilatazione elastica da replezione, conseguente iperpressione endogena centrifuga cui si oppone

prima la resistenza propria al tono capillare, poi, vinta questa, la resistenza opposta dalla parete come fatto puramente istologico meccanico, cui segue un definitivo sfiancamento e rottura tanto più precoce quanto più il tono capillare è minimato e l'endotelio capillare alterato. Nel caso della coppetta si verifica invece: inarcamento capillare distrettuale, eventuale angolatura e rottura da trazione, nei punti di minor resistenza.

Sul primo meccanismo può meglio agire ed opporre resistenza il tono capillare, sul secondo meglio la resistenza intrinseca della parete onde è costituito il capillare stesso; cioè in questo caso è messa precocemente e prevalentemente alla prova la vera fragilità istiogena del capillare. In ambedue le condizioni sono da considerare innumeri altri fattori tra cui fondamentale l'acidosi distrettuale invocata dalla scuola del Frugoni.

Una terza modalità d'azione si deve svolgere evidentemente quando si esplora la resistenza capillare mediante la compressione della cute, con esito in stravaso ematico; un esempio tipico corrente è la comparsa dei comuni « lividi » in sede di microtraumi in individui particolarmente predisposti. Entra evidentemente in ballo in tali casi lo *schiacciamento* dei capillari provocato dalla pressione diretta della cute sulle parti dure dello scheletro o talora soltanto sulla muscolatura tesa. Lo stesso meccanismo si verifica col pizzicottamento di una plica cutanea, cioè per effetto di una vera lacerazione capillare da schiacciamento. Questi fenomeni di stravaso ematico evidentemente interessano però piani di irrorazione diversi, come lo attesta la stessa differenza tra petecchia e suffusione emorragica. Pur tuttavia benchè patogenesi e sede dell'emorragia possa sembrare in tutti i casi differente si parla di « fragilità del sistema capillare ».

Per altro, in questa differenza del meccanismo del trauma che si induce nella zona cutanea in esame e nelle diverse attività di resistenza che il capillare è in grado di spiegare a seconda della qualità del trauma (forze elementari di resistenza) sta l'interesse differenziale della positività più o meno spiccata della singola prova.

Infatti la « diatesi emorragica » saggiata con diversi metodi e considerata attraverso le indagini capillari che abbiamo ora elencate, alla luce delle correlazioni funzionali tra circolo e composizione del sangue, assume una estensione sempre maggiore se si passano in esame le forme essenziali oppure quelle secondarie sintomatiche, in quanto nascono dalle varietà emorragiche, più sensibili all'uno o all'altro meccanismo.

Così è ben vero che la fragilità vasale va spesso congiunta a prolungamento del periodo emostatico, ma questa relazione è abituale e costante soltanto in alcune malattie diatesiche nelle quali prova del laccio, tempo di sanguinamento, prova di Koch, prova del martello, della pressione, del pizzicottamento, retrattibilità del coagulo e numero delle piastrine risultano per regola congiunte nel loro comportamento. Per alcuni AA. anzi i legami sono così stretti che Franck ed anche Duke ritengono che nelle porpore essenziali il segno del laccio non sarebbe positivo che di fronte ad una piastrinopenia inferiore a 30.000 elementi per mmc. Ma come le macchie purpuriche sono frequentissime in molteplici condizioni morbose, come vi sono individui proclivi alle soffusioni venose per microtraumi senza rientrare per altro in quadri patologici definiti, così questi rapporti esulano dalla regola nelle varie sindromi di labilità capillare. Potranno volta a volta ve-

rificarsi intrecci vari relativi alla positività di varie prove, ma non sempre questi sono costanti e le singole prove si presentano allora isolatamente positive.

Anche negli epatici fu riscontrato un certo parallelismo fra ritardo di coagulazione, tempo di emorragia e fragilità capillare. Quest'ultima però in tali casi può essere spiccatissima e tuttavia non proporzionale alla intensità delle precedenti prove ottenute; quasi sempre poi il numero delle piastrine si aggira intorno alla norma.

In alcune tossicosi infettive poi, la fragilità capillare spontanea è documentata dalla fragilità al laccio; ma non sempre la presenza di emorragie puntiformi spontanee, così caratteristiche in alcuni stati infettivi, implica necessariamente una facile provocabilità di essi mediante la prova del laccio.

Nelle porpore degli stati cachettici (scompenso cronico, arteriosclerosi, porpora senile) vi è poi tutta la indipendenza di comportamento delle singole prove che risultano instabili ed indipendenti tra loro.

Spiccata instabilità presenta, secondo gli studi più moderni, la prova del laccio nello scorbuto e specie nella malattia di Barlow, nella avitaminosi C, per cui da alcuni AA. è persino stata creata una prova sperimentale basata sulla relazione tra positività della prova del laccio e carenza di vitamina C (Göhilin e Upsala).

Per cui dobbiamo sospettare che queste segnalazioni di fragilità provocabili con meccanismo sensibilmente diverso, possono avere un'autonomia fisiopatologica il cui significato volta a volta li dimostra più patogenicamente specifici rispetto al quadro completo correlazionale delle indagini.

Il meccanismo di ognuno è differente seppure tra essi vi è intreccio ed integrazione, la causa può o non può essere comune: ad es. fragilità vasale e difetto di coagulazione, deficiente tono vasale, certamente non di rado si influenzano, ma non necessariamente risultano sempre legati.

La fragilità vasale studiata con la prova del laccio è in genere dagli AA. (Le Sourd-Pagniez) identificata con quella della ventosa, ed i due risultati ottenuti con diverso meccanismo vengono unificati senza discriminazione. Tuttavia l'autonomia dei sintomi che spesso sono satelliti di una endoteliosi, si ripercuote anche sulla tecnica con cui essa viene studiata, per modo che forza centrifuga ottenuta alla stasi sotto pressione determinata che agisce sulla parete capillare cutanea, può esplicare risultati diversi o comunque indipendenti da quelli ottenuti per risucchio con trazione esterna del capillare stesso. *Il punto principale che risulta dalle nostre determinazioni è rappresentato dalla possibilità di una netta indipendenza tra prova del laccio e quella della coppettazione nelle indagini cliniche.*

Infatti la prova del laccio e la prova della trazione cutanea, come del resto anche quella dello schiacciamento cutaneo, secondo le nostre ricerche di primo orientamento, non si mostrano nell'esplorazione clinica in rapporto obbligato. Può esserci prova del laccio intensamente positiva e coppetta del pari positiva, e questo accade per lo più in quelle forme in cui la sindrome emorragica cutanea è ampiamente dichiarata (diatesi emorragica), ma in molti casi l'intensità dell'una sorpassa quella dell'altra prova. Non di rado però le due prove si comportano in maniera isolata, specialmente con la prova del laccio negativa, possiamo aver comparsa di punti emorragici o di strie edematose o iperemiche mediante la trazione cutanea. Si di-

rebbe che la possibilità di provocare « frattura » dei capillari è assai più frequente che non il riscontrare una prova del laccio positiva e comunque essa può dar luogo a rilievi d'indole essudativa pericapillare che con la prova del laccio non sono evidenti o difficilmente apprezzabili. Questa dissociazione di possibilità ci rende già di per sè conto del diverso significato e del diverso meccanismo con il quale si produce la frattura capillare nei due casi, ancorchè il risultato definitivo sia nella sua espressione fondamentale rappresentato dalla petecchia.

D'altra parte l'importanza della misurazione della resistenza dei capillari non è soltanto indicata nelle sindromi emorragiche dichiarate, con corredo emorragico spontaneo abbondante e palese, dove tuttavia assume un valore diagnostico patogenetico discriminativo; ma anche e sopratutto, seguendo i primi precetti esposti da Hess, essa è una guida alla diagnosi di forme scorbutiche latenti.

La sindrome emorragica presenta una sua curva che si scatena per lo più bruscamente e si trascina decrescendo per tempo variabile. Orbene con le opportune determinazioni abbiamo visto ad es. la prova del laccio divenire negativa e persistere ancora a lungo dopo splenectomia la prova della coppetta positiva in un caso di porpora emorragica studiato in una ragazza di 12 anni.

La latenza di queste forme può spontaneamente prolungarsi a lungo e spesso cede in determinati periodi dell'anno; la primavera ad es. non di rado è stagione propizia alle recrudescenze. Abbiamo osservato in una donna di 40 anni portatrice da 6 anni di una porpora piastrinopenica primaverile (T. Elisabetta), che ebbe cioè negli anni precedenti crisi emorragiche nel mese di aprile, ciascun anno con inizio nella stessa settimana, verificarsi che la prova del laccio era positiva insieme alla prova della coppetta, mentre nel periodo invernale erano ambedue costantemente negative, mentre la prova della coppetta e del laccio precedevano positivamente l'episodio critico di circa 15 giorni. L'ultima a esaurirsi dopo un'assai efficace « cura epatica » che risultò, tra le tante tentate, la più attiva nell'indurre una rigenerazione piastrinica precoce, risultò appunto la labilità capillare alla trazione (3 mesi).

Conclusioni.

La prova della coppetta a depressione graduale non obbligatoriamente si dimostra in relazione di positività con quella della prova del laccio o per lo meno non in relazione di intensità. Nelle manifestazioni emorragiche intense dovute a malattie essenziali le due prove procedono con un certo parallelismo specie durante il periodo acuto delle emorragie in atto. Nelle remissioni e in altre condizioni morbose ove si sospetti una labilità capillare possono invece non essere in rapporto, e ciò probabilmente è già sufficiente a dimostrare il diverso meccanismo col quale le due prove si svolgono. Spesso la prova della coppetta è sensibilissima, quando già la prova del laccio è diventata debolmente positiva o negativa.

Non possiamo per ora dare una tabella definitiva discriminatrice delle graduazioni di depressione per mezzo delle quali è possibile differenziare esattamente il limite fisiologico dal patologico, tante sono le combinazioni che possono avverarsi nell'esercizio della prova circa la comparsa forzosa,

che si può quasi sempre ottenere a differenza che nella prova del laccio, delle lesioni preemorragiche ed emorragiche.

Tuttavia, possiamo sin d'ora considerare negative quelle prove di coppetta graduabile che a depressione 7-8 mmc. di Hg. in tempo di 4' o non provocano emorragie puntiformi o solo ne provocano 1-2, ciò che si verifica nel soggetto normale. Positiva debole quando nelle stesse condizioni di depressione di tempo se ne producono almeno 4-5. Positiva media quando se ne producono da 6 a 10. Positiva intensa quando se ne producono oltre 10.

Naturalmente sono poi da distinguersi il diametro e la morfologia delle emorragie provocate (capillaroscopia combinata), ciò che è in rapporto sopratutto all'entità del capillare che cedeva alla « sede » dell'emorragia. Un opportuno grafico può riassumere nel tempo la rapidità di comparsa ed esprimere la successione con cui si producono le emorragie, distinguibili in gruppi per ordine di volume.

Tutto uno studio speciale occorre espletare a carico delle lesioni preemorragiche e paraemorragiche che abbiamo menzionato in corso di trattazione. al fine di illuminarne sopratutto il valore clinico-semeiologico.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno cercato di utilizzare a scopo clinico-semeiologico la prova della resistenza capillare alla trazione mediante coppettazione a depressione graduabile, usando un apparecchio di tipo Riva-Rocci opportunamente modificato e che permette contemporaneamente alla prova della trazione, lo studio capillaroscopico.

In base ai risultati ottenuti essi ritengono di poter concludere che diverso è il meccanismo di produzione delle emorragie a seconda che i capillari vengono sottoposti a stasi (laccio) o a trazione (coppetta), che pertanto la prova della coppetta a depressione graduabile non obbligatoriamente si dimostra in relazione di positività con quella del laccio, e che la prima è più sensibile riuscendo a mettere in evidenza stati emorragici latenti quando la prova del laccio è negativa.

Gli AA. indicano da ultimo una prima tabella di orientamento per l'utilizzazione clinica dell'apparecchio da essi usato.

LETTERATURA.

Carusi. *I capillari nella prova del laccio.* Cuore e Circolazione, 1929.

Engel und Orzag. *Untersuch. über den Zusammenhang des Eiweissgehaltes des Blutserums und der serösen Flüssigkeitsgüsse.* Z. f. Kl. M., 1909.

Frontali C. *La pressione capillare nell'età infantile e la sua importanza nella produzione delle emorragie capillari.* Riv. di Clin. Pediatr., vol. 24.

Frugoni e Giugni. *Le signe du lancet* Sém. Méd., n. 3, 1911.

Frugoni. *Lezioni di Clinica Medica,* 1936.

Gaensslen M. *Ueber die Durchflüssigkeit der Haargefässwand bei Menschen.* Münch. Mediz. Wochenschr., n. 8, 1922.

Id. *Die Blasenmethode einer Funktionsprüfung u. s. w.* Ibid., n. 32, 1922.

Georgopoulos M. *Die Prüfung des Zustandes der peripheren Gefässe als Methode zur frühzeitigen und sicheren Diagnose der Dengue.* Münch. Mediz. Wochenschrift, B. 2, 1928.

Galletti. *Semplificazione del metodo di misurazione nella resistenza capillare.* Rivista di Clinica Medica, 1928, n. 1.

KAIJCHAWA I. *Der Einfluss der Gefässnerven auf die Permeabilität des Gefässe u. s. w.* Deutsche Arch. f. Klin. Med., B. 133, 1922.
KOGAN G. *Funktionsprüfung der Widerstandsfähigkeit der periphersten Gefässe.* Russkaja Klinika, B. 4, 1925.
LANDIS. *The relation between capillary blood pressure and the rate of passage through the walls of singles capillaries.* Amer. Journ. of Phys., vol. 81, 1927.
MUELLER. *Die Capillaren der menschlichen Oberfläche u. s. w.* Enke, Stuttgart, 1922.
SCHRADER. *Ueber Veraenderung im Verhalten der Dichte des Capillarwandung und deren Nachweis durch das Endothelesympton.* Mitt. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 34, 1920.
SERRA V. *Lo studio della permeabilità e della resistenza capillare.* Fisiologia e Medic., 1930.
SILVA M. *La resistenza dei capillari sanguigni; un nuovo metodo di prova funzionale.* Brasil. Méd., v. 2, 1922.
STEPHAN R. *Ueber das Endothelsymptom; eine klinische differenzielle Studie.* Berl. Klin.
THOMA und ARNOLD. *Blaseninhaltstoffen über spezifischen Reaktionen.* Münch. Mediz. Wochenschr., n. 6, 1922.
VOLTERRA. *Widerstandsfähigkeit der Capillarwände und Capillarblutungen.* Klin. Woch., n. 31, 1925.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal Prof. LUIGI D'AMATO.

Ricerche sperimentali sulla patogenesi dell'edema acuto del polmone.

Dott. GIOVANNI MARIA CATALDI, assistente ordinario.

L'edema polmonare acuto, le cui prime descrizioni dobbiamo a Malöet, Barrere ed Albertini, ha dato luogo a numerosi lavori clinici e sperimentali. Poichè esso compare nelle più svariate affezioni morbose: cardio-vascolari, renali, del sistema nervoso, del polmone, anafilattiche ecc., nell'interpretazione della sua patogenesi sono stati invocati fattori emodinamici, umorali, chimici, fisico-chimici, nervosi ed endocrini. Fra tutti questi fattori quelli emodinamici hanno goduto del maggior favore e fin dal 1878 Welch, avendo ottenuto nel coniglio l'edema sia con la legatura dell'aorta, sia con lo schiacciamento del ventricolo sinistro, come con la legatura di almeno tre quarti delle vene polmonari, emise l'ipotesi che l'edema polmonare acuto nell'uomo è dovuto a insufficienza acuta del ventricolo sinistro con persistente normale funzione del destro, la quale eleva la pressione nel piccolo circolo fino alla trasudazione dell'edema.

Gli esperimenti di Welch furono confermati da Mayer e da Sahli nel coniglio.

Sahli però non potè riprodurre l'edema nel cane con gli stessi mezzi. Egli dimostrò che l'allacciatura dell'aorta e dei suoi rami nel cane non determina nè aumento della pressione polmonare, nè edema polmonare.

Basta ottenere un aumento della pressione polmonare, sia mediante copiose fleboclisi in animale ad aorta strozzata, sia, in alcuni casi, pinzettando l'atrio sinistro per aversi ipertensione e edema polmonare. È naturale quindi

che il Sahli negasse importanza alla semplice stasi polmonare ed all'insufficienza del ventricolo sinistro e l'attribuisse invece all'ipertensione nell'arteria polmonare.

Anche le esperienze di Kraus sembrano convalidare la teoria di Sahli. Il Kraus iniettando grandi quantità di soluzione fisiologica in gatti e conigli, a vaghi tagliati, ottenne ipertensione ed edema polmonare.

Di ordine negativo dei fattori meccanici debbono essere considerati gli esperimenti di Montanari il quale strozzando, con l'applicazione di lacci di seta a varia altezza, il ventricolo sinistro riuscì ad avere la morte degli animali, ma non ad ottenere edema.

Anche Kotowschtschikow afferma che per la produzione dell'edema è necessaria la normale attività dei due ventricoli.

Per Eppinger, Papp e Schwarz nel determinismo dell'edema polmonare la non proporzionale attività dei due ventricoli costituirebbe un fattore complementare, mentre il fattore principale sarebbe costituito dall'aumentata velocità del sangue.

Merklen, sia pure in base a considerazioni teoriche, pensa a fattori vasomotorî. Hess a proposito dell'edema, che si verifica in portatori di stenosi mitralica, sostiene che i fenomeni vasomotorî e broncospastici sostengono la parte principale nei fenomeni patologici dell'edema polmonare e che i fattori nervosi quindi ne costituiscono la base; e a proposito dell'edema polmonare unilaterale afferma che all'iperemia attiva nella parti del polmone sottoposte ad un maggior lavoro e non a stasi retrograda è dovuto l'edema.

Antoniazzi ha visto nei conigli che, mentre a torace aperto non è facile ottenere l'edema con la strozzatura dell'aorta e dei suoi rami o con lo schiacciamento del ventricolo sinistro, o con l'allacciatura dei vasi polmonari, tale effetto si ottiene costantemente a torace chiuso.

Per spiegare i risultati diversi in animale a torace aperto e a torace chiuso affaccia l'ipotesi che la mancanza di edema polmonare a torace aperto sia dovuta ad una inibizione dei centri vasomotorî del polmone per stimoli a punti di partenza dalla superficie pleurica irritata dall'apertura del cavo toracico.

Con altri esperimenti afferma ancora che la comparsa dell'edema in animali a torace chiuso può essere inibita mediante iniezioni di narcotico, mediante il taglio dei frenici e la contemporanea estirpazione del ganglio stellato, mediante stimoli meccanici o chimici nella sierosa pleurica o peritoneale.

Peserico sul preparato cardio-polmonare alla Starling, bloccando lo scarico del ventricolo sinistro e conservando costante l'afflusso di sangue al cuore destro, ottiene ipertensione polmonare a cui segue dopo pochi minuti edema imponentissimo. Col preparato cardio-polmonare alla Starling, Peserico, avendo isolato il polmone, evita che vengano messi in giuco fattori nervosi ed umorali da parte del resto dell'organismo, ma, come fa notare lui stesso, introduce fattori nuovi come il trauma della operazione, la respirazione artificiale e la novirudinizzazione dell'animale.

Da questi esperimenti di Antoniazzi e Peserico come da quelli degli altri allievi di Frugoni, Melli, Luisada ecc., si può dedurre che non bastano i soli fattori meccanici a scatenare l'edema, che entrano in giuoco fattori fisico-chimici, umorali e nervosi e che la ipertensione polmonare sembra essere una

condizione che fortemente favorisce l'edema sperimentale, ma che non si sa se sia sufficiente.

Ultimamente Coelho e Rocheta pur ammettendo la possibilità dell'intervento di altri fattori nello scatenarsi dell'edema, hanno voluto verificare se l'insufficienza del ventricolo sinistro ottenuta sperimentalmente in condizioni tali da poter scartare altri coefficienti, possa determinare edema acuto del polmone. In cani anestetizzati al cloralosio, con respirazione artificiale, a torace aperto, hanno ottenuto sempre edema polmonare sia con l'allacciatura dell'aorta ascendente, sia con la necrosi per mezzo di alcool o di nitrato di argento al 5 ‰; non hanno ottenuto invece edema che molto raramente con l'allacciatura della coronaria sinistra.

In base a questi lavori i due Autori portoghesi affermano che l'insufficienza ventricolare sinistra basta per la produzione dell'edema polmonare. E se l'allacciatura della coronaria sinistra non è sufficiente a scatenare l'edema, ciò è dovuto al fatto che il ventricolo sinistro non si rende completamente insufficiente perchè riceve sangue pure dalla coronaria destra e perchè le arterie coronarie non sono terminali.

Ho ripetuti ed estesi gli esperimenti dei due AA. portoghesi, per quanto riguardano l'iniezione di sostanze necrotizzanti nel miocardio, e ne ho esposti i risultati in un mio recente lavoro.

In questo ho dimostrato che nei cani, se veramente l'iniezione di alcool assoluto o di nitrato di argento nelle carni del ventricolo sinistro determina edema, si può ugualmente ottenere l'edema con l'iniezione di nitrato di argento nel miocardio ventricolare destro almeno in 2/3 degli animali trattati; ed ho concluso che i fattori meccanici, nel senso voluto da Coelho e Rocheta, hanno, un'importanza secondaria nella patogenesi dell'edema polmonare per lesione ventricolare.

Per chiarire la patogenesi di questo tipo così interessante di edema sperimentale ho creduto opportuno studiare gli effetti della necrosi isolata della parete del ventricolo destro o sinistro sulle pressioni aortica e polmonare registrate contemporaneamente.

Tecnica degli esperimenti.

La tecnica seguita è la seguente:

Cani dai 10 ai 25 chili; narcosi al cloralosio nella proporzione di 10 ctgr. pro chilo; apertura mediana del torace; respirazione artificiale con pompa ad aria; innesto di una cannula di Marey in una delle carotidi e di un'altra in un ramo lobare o nel ramo principale (abitualmente il sinistro) dell'arteria polmonare; le cannule venivano collegate per mezzo di tubi di gomma, ripieni di una soluzione di solfato di megnesia al 25 %, a due manometri a mercurio scriventi sul chimografo; infine iniezione di soluzione di nitrato di argento al 5 % nel mocardio ventricolare: si iniettava un centimetro cubo di soluzione, dopo 15' ancora un altro cmc., poi, se il cane era grande ed il cuore ben valido, ogni dieci minuti una nuova iniezione fino all'arresto del cuore. La registrazione veniva di tanto in tanto interrotta (nei momenti della iniezione ventricolare o quando da un certo tempo le pressioni si erano stabilizzate ad un certo livello) per registrare sulla stessa grafica il risultato dell'esperimento al completo.

Per evitare la coagulazione del sangue nelle cannule, ho adottato un sistema, che mi ha dato ottimi risultati: iniettavo per mezzo di siringa nei tubi di gomma, in vicinanza delle cannule, una soluzione di novirudina 0,10%, facendo fuoriuscire contemporaneamente la medesima quantità di soluzione di solfato di magnesia, mista a sangue, dal tubo laterale della cannula di Marey.

Dopo la morte dell'animale controllavo la posizione delle cannule, il grado dell'edema sviluppatosi e se la necrosi era limitata a un solo ventricolo o non avesse invaso l'altro ventricolo o il setto.

Necrosi del ventricolo sinistro.

L'iniezione del nitrato d'argento nel miocardio del ventricolo sinistro dà spesso luogo all'arresto del cuore per fibrillazione ventricolare. Su 8 cani, in 4 si è avuta la fibrillazione ventricolare fin dalla 1ª iniezione necrotizzante con arresto rapido del cuore; in questi quattro animali uno è finito alla seconda iniezione di nitrato d'argento quando si erano avute lievi variazioni delle pressioni in esame, e non s'era sviluppato che una quantità di edema apprezzabile solo con il taglio e la forte spremitura del parenchima polmonare; negli altri tre casi si è avuto edema notevole specialmente in uno, in cui, già prima dell'arresto del cuore, liquido edematoso era visibile nella cannula tracheale.

In questi tre casi il comportamento delle due pressioni è stato tale che hanno finito con l'eguagliarsi sia per notevole abbassamento di quella aortica, sia per innalzamento di quella polmonare. La pressione della polmonare fin dalla 1ª iniezione di nitrato di argento comincia a elevarsi e tranne un lieve abbassamento — inizio dell'edema? — si mantiene sempre più elevata del livello iniziale fino al sopravvenire della fibrillazione ventricolare.

Quella aortica comincia a scendere fin dalla prima iniezione, contemporaneamente all'innalzamento di quella polmonare, fino a raggiungere un certo livello — 1/5 di quello iniziale, livello normale della pressione polmonare — dove resta stazionaria fino all'arresto del cuore.

Meglio di qualsiasi descrizione serve l'osservazione della figura 1ª in cui si può vedere la pressione polmonare eguagliare prima e divenire più alta poi di quella carotidea.

Necrosi del ventricolo destro.

Ho iniettato il nitrato di argento in 5 cani. Di questi due sono morti precocemente per fibrillazione ventricolare e senza lo sviluppo di edema, sia pure in minima quantità. In questi due casi la registrazione delle pressioni di brevissima durata non ha fatto vedere nulla di notevole.

Negli altri 3 cani l'arresto del cuore si è verificato dopo un tempo sufficiente allo svilupparsi dello edema e ad una interessante registrazione delle due pressioni. In tutti e tre i casi ho trovato edema notevole, apprezzabile già all'apertura della trachea e dei grossi bronchi con una minima compressione del parenchima polmonare.

La registrazione delle due pressioni fa notare una caduta lenta e graduale di quella aortica, ad un innalzarsi di quella polmonare. Il verificarsi di queste variazioni si produce contemporaneamente, ma in maniera più lenta e

graduale di quanto non si verifichi con la necrosi del ventricolo sinistro. Anche con la necrosi del ventricolo destro le due pressioni finiscono con l'eguagliarsi ed in qualche caso quella polmonare si porta ad un livello più elevato di quella carotidea.

Il controllo delle zone di necrosi mi ha fatto vedere che il nitrato di argento in tutti e tre i casi era restato strettamente limitato alle carni del ventricolo destro senza invadere il ventricolo sinistro o il setto.

Considerazioni e conclusioni.

Confermo che sistematicamente ho avuto edema polmonare, iniettando soluzione di nitrato di argento, sia nel miocardio del ventricolo sinistro come in quello del destro, in tutti i casi nei quali non si è verificata precocemente la fibrillazione ventricolare.

Questa si verifica più spesso quando l'iniezione riguarda il ventricolo sinistro anzichè il destro.

Con questi risultati, non è possibile sostenere l'ipotesi di Welch per la spiegazione della patogenesi di questo edema, come fanno Coelho e Rocheta. Se, infatti, tale ipotesi, con la quale si ammette che l'edema è la conseguenza dell'insufficienza parziale del ventricolo sinistro, mentre il destro continua ad immettere sangue nel piccolo circolo fino a quando i capillari, compresi tra un afflusso costante ed un deflusso deficiente, lascino trasudare del siero, può essere affacciata nei casi in cui la necrosi è a carico del ventricolo sinistro, come può essere sostenuta quando il nitrato di argento è iniettato nel miocardio del ventricolo destro, la cui funzione deve essere normale per determinare edema in via meccanica?

A questo punto è opportuno rivolgersi una domanda: si determina veramente una insufficienza ventricolare con l'iniezione di pochi centimetri cubi di soluzione di nitrato di argento al 5 %? Se si controllano, dopo la morte dell'animale, le zone di necrosi del miocardio, si vede che esse sono minime e certamente non tali da determinare una insufficienza parziale del ventricolo iniettato.

In alcuni esperimenti basta una piccola quantità di sostanza necrotizzante perchè si abbia in breve tempo l'arresto del cuore e l'edema, mentre in altri sono necessarî diversi centimetri cubi, in alcuni animali perfino otto centimetri, perchè dopo alcune ore si produca l'edema e l'arresto del cuore.

Si potrebbe obiettare che in alcuni casi bastano minime quantità di nitrato di argento e piccole zone di necrosi per aversi una dispragia ed una insufficienza ventricolare, mentre in altri casi è necessario iniettare grandi quantità di sostanza necrotizzante ed ottener escare estese per avere il medesimo effetto, e che l'edema per necrosi ventricolare sinistra ha una patogenesi diversa da quella che si ha per necrosi del ventricolo destro.

Ma, se così fosse, a parte il fatto che i due edemi presentano caratteri e localizzazioni uguali, come spiegare le variazioni identiche delle pressioni nei due interventi e come giustificare l'aumento di pressione nella polmonare per zone di necrosi nel ventricolo destro?

Non potendo spiegare l'edema in via meccanica, non ci resta che valutare due ipotesi: o che si abbia in via riflessa o in via tossica.

Con la prima ipotesi hanno attinenza gli esperimenti di Leriche, Fontaine e Kunlin. Questi hanno visto che l'endocardio, l'epicardio ed il pericardio sono sensibili al contatto di soluzione fisiologica semplice, acidificata o alcalinizzata, ed a questa sensibilità, che si estrinseca con una reazione ipotensiva aortica — non hanno misurato il comportamento della pressione polmonare —, attribuiscono i dolori atroci e le crisi di tachicardia, che si manifestano negli ammalati di pericardite purulenta sottoposti al lavaggio del cavo pericardico con soluzione contenente ipoclorito di sodio.

È logico pensare che anche la soluzione di nitrato di argento iniettata nelle carni del cuore, sia che irriti l'endocardio e l'epicardio, sia che stabilisca nel miocardio necrotizzato un centro riflessogeno, determini il riflesso che scatena l'edema. Come si estrinseca questo riflesso per giustificare il comportamento delle due pressioni da me osservate?

È poco probabile che il medesimo riflesso determini un indebolimento del ventricolo sinistro ed una iperattività del destro. Nei miei esperimenti ho visto che quando si pratica la puntura del cuore, per iniettare sia il nitrato di argento, sia soluzione fisiologica, si determina una immediata ipotensione di breve durata, nel grande come nel piccolo circolo.

Possiamo pensare invece che si abbia uno spasmo fino al blocco delle venule polmonari, la qual cosa può spiegare l'ipotensione aortica per deficienza di sangue, e l'ipertensione polmonare per ristagno.

Tutti gli AA., che hanno misurata la pressione nel piccolo circolo in corso di edema polmonare, l'hanno sempre trovata aumentata; si veda a proposito gli esperimenti di Welch, Sahli, Peserico, prima citati.

Ma come, diminuendo la pressione nell'albero aortico, non diminuisce contemporaneamente l'afflusso al cuore destro, la cui portata condiziona il carico e la pressione nella polmonare? Sappiamo dai lavori di Pich e della sua scuola, di Rössler, Erikson, Dale, ecc., come l'aumentato afflusso al cuore destro, anche se artificialmente provocato con iniezioni endovenose di sangue o di siero, anche quando resti senza effetto sulla pressione aortica, faccia costantemente aumentare la pressione nella polmonare, e conosciamo tutta l'importanza del bacino epatico per limitare o accrescere l'afflusso al cuore destro. Può darsi che nel caso nostro il riflesso a partenza cardiaca, oltre a determinare spasmo delle venule polmonari, determini pure, direttamente o indirettamente, una spremitura degli organi periferici e del fegato particolarmente, con aumento dell'afflusso al cuore destro e conseguente aumento della pressione nel piccolo circolo. Per chiarire questo punto è opportuno instituire ricerche sperimentali, come la misura del volume epatico, ecc.

Ma è sufficiente l'ipertensione polmonare a forzare la permeabilità dei capillari e scatenare l'edema? O non dobbiamo ammettere che il medesimo riflesso che determina l'aumento di tensione nel piccolo circolo, faccia aumentare pure la permeabilità dei capillari?

Non dobbiamo dimenticare poi la probabile azione diretta sui polmoni della sostanza necrotizzante. È vero che la soluzione di nitrato di argento iniettata nella cavità sia del ventricolo destro come del sinistro (controlli praticati da me con piccole quantità, che eventualmente potrebbero passare sia attraverso l'endocardio sia attraverso le coronarie, e da Coelho e Rocheta con 10 cmc.), non determina l'edema, ma potrebbe, associata al riflesso cardio-

vascolare, accentuare lo spasmo delle venule e la permeabilità dei capillari polmonari.

In un mio lavoro in corso di pubblicazione ho visto che l'allacciatura dei tronchi come dei rami principali delle arterie coronarie, anche se sono rami che irrorano esclusivamente uno dei ventricoli, si verifica una caduta contemporanea, lenta e graduale delle pressioni aortica e polmonare, fino a quando il cuore entra in fibrillazione. La divergenza apparente tra i risultati della legatura di una coronaria (ipotensione nel piccolo e nel grande circolo) e il risultato della necrosi chimica di una zona miocardica (ipertensione nel piccolo circolo, ipotensione nel grande) si può spiegare se si bada che nell'allacciatura, trattandosi di grossi rami, prevale la deficienza del cuore sul riflesso,mentre nella necrosi l'effetto riflesso, associato a quello tossico della sostanza necrotizzante sui vasi polmonari, ha il sopravvento.

Per chiarire quanto è dovuto al riflesso cardio-vascolare e quanto all'azione tossica della sostanza iniettata proseguo le mie ricerche.

RIASSUNTO.

Per chiarire la patogenesi dell'edema polmonare, che si determina iniettando soluzione di nitrato di argento nel miocardio, l'A. ha studiato il comportamento della pressione nel piccolo e nel grande circolo. Avendo osservato che si ha ipertensione polmonare e ipotensione aortica, iniettando sostanza necrotizzante nel miocardio sia del ventricolo sinistro come del destro, pensa che questo interessante tipo di edema non può essere spiegato secondo l'ipotesi emessa per primo da Welch, e che è dovuto in parte ad un riflesso cardio-polmonare, in parte ad effetto tossico diretto sui vasi polmonari del nitrato di argento, assorbito dalle coronarie.

BIBLIOGRAFIA.

Antoniazzi. Arch. Scienze Mediche, 1931.
Cataldi. Arch. de Mal. du Coeur, 1935.
Coelho e Rocheta. Ann. de Méd., 1933, pag. 97.
Eppinger, Papp, Schwarz. *Ueber das Asthma cardiale*, 1924.
Frugoni e collab. *L'edema polmonare acuto*. Pozzi, Roma, 1930.
Hess. Wien. Klin. Wochenschrift, 1932, n. 3, p. 69; 1931, n. 16, p. 508.
Leriche, Fontaine, Kunlin. C. R. S B., 1932, vol. II, pag. 297.
Kotowschtschikow. Ztsch. f. exp. Path. u. Ther., XIII, 400, 1913.
Kraus. Ibid., V, 3, p. 402.
Mayer. Cit. da Sahli.
Merklen. *Leçons sur les troubles fonctionnels du coeur*, 362, 1908.
Montanari. Pathologica, 1911.
Sahli. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 1885, vol. 19, p. 433.
Welch. Virch. Arch. f. path. Anat. u. Phys., 1878, v. 72.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Aprile 1937 - XV Num. 4

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Di alcune complicazioni nervose nelle leucemie.

Dott. PAOLO MASSAROLI.

Le complicazioni delle leucemie a carico del sistema nervoso, sono conosciute da tempo, ma sono poco frequenti.

Di aspetto assai vario esse costituiscono in genere una manifestazione tardiva inserita in un quadro leucemico già chiaro, ma possono talora essere il primo sintomo della malattia che ancora manca delle sue note cliniche abituali.

La possibilità quindi di una leucemia va tenuta in considerazione dal medico in presenza di quadri neurologici di eziologia dubbia e ciò va messo in rilievo in quanto, anche nei trattati più recenti, non è fatto cenno delle complicazioni nervose delle leucemie ove si tolgano le emorragie cerebrali e i disturbi dell'udito e della vista.

I quadri anatomo-clinici che più di frequente si riscontrano, si possono ricondurre da un lato alla diatesi emorragica, dall'altro alla infiltrazione leucemica dei tessuti.

In dipendenza della diatesi emorragica che accompagna costantemente le leucemie acute e suole chiudere il quadro delle croniche, si hanno le lesioni più frequenti e più gravi: si tratta di solito di emorragie cerebrali uniche o multiple (in Italia ne sono stati illustrati casi da Schiassi e Sanguinetti, Lucherini, Rocci, Bottaliga); più di rado di ematomielie; pure poco frequenti sono le pachimeningiti emorragiche.

Le complicazioni dovute ad infiltrati leucemici riguardano più spesso i nervi, specie i cranici; poi il midollo spinale, per infiltrati epidurali o peripachimeningitici che danno luogo a paraplegie, ad atrofie radicolari degli arti (Luce, Sega), a disturbi di senso e di moto; il cervello, dove sono stati riscontrati anche linfomi (Fried); le leptomeningi con quadro di meningite come nel quadro di Barker. Pure ad infiltrati leucemici vengono riferiti i casi di Bass, di bambini che prima della morte ebbero sintomi di irritazione cerebrale con convulsioni e delirio.

Un terzo tipo di lesione, ma molto più raro, è costituito da degenerazioni sistematiche combinate del midollo, considerate da Nonne, che le studiò per primo, del tutto simili a quelle dell'anemia perniciosa.

Questi in breve sono gli aspetti noti dei disturbi nervosi nelle leucemie.

Il caso che sarà studiato è stato ritenuto meritevole d'illustrazione per il predominare dei sintomi iniziali a carico del sistema nervoso, per le manifestazioni morbose interessanti varii nervi cranici e, infine, per una alterazione neuro-endocrina apparsa negli ultimi giorni di vita del paziente.

M. F., ha 19 anni.

Il nonno paterno pare fosse luetico.

Il padre è sano; la madre sofferse tre anni fa di dolori a tipo radicolare al dorso sintomatici di lombartrite; ebbe 3 figli e un aborto; un bambino morì da piccolo per difterite; un altro è vivo e sano.

Nacque a termine, fu allattato dalla madre e crebbe vigorosamente. Frequentò le scuole industriali. Mangiò sempre abbondantemente; non fu mai bevitore; fumava con moderazione. Fino a poco tempo fa condusse vita assai attiva, recandosi spesso in montagna e a caccia.

A 5 anni ebbe difterite che fu curata con siero e a 13 fu operato a Roma per vegetazioni adenoidi. A 18 anni lieve escoriazione al solco balano-prepuziale.

Alla fine dell'aprile passato si accorse, pettinandosi, della comparsa di alcuni bernoccoli, poco più grossi di una capocchia di spillo, alla regione parietale destra; ma non provando molestia alcuna non se ne preoccupò.

Al 10 di maggio, ritornando da una gita in montagna, avvertì una stanchezza insolita. Due giorni dopo compariva alla metà D. del labbro inferiore e del mento una sensazione di intormentimento e di formicolio; in queste zone la sensibilità era assai ridotta, ma ricompariva se egli si soffregava la pelle o se prendeva del gelato. Dopo una settimana, preceduti da formicolii, si manifestarono alla guancia destra e all'occhio destro accessi dolorosi ad andamento progressivo, della durata di 5, 10, 15 minuti molto vivi, a tipo di puntura; non si accompagnavano a spasmi facciali nè a lacrimazioni o a rossore e rispettavano la fronte e il naso.

Se durante l'accesso il malato toccava la parte dolente, non avvertiva il contatto; a dolore cessato la sensibilità oggettiva ridiveniva praticamente normale.

Gli attacchi erano 2 o 3 ogni giorno.

Verso il 20 maggio si manifestò qualche lieve dolore a sinistra al mento e al naso.

Al 24 maggio il p. si presentò alla visita per l'ammissione all'aeronautica e fu accettato.

Ritornato a casa fu preso da vomito che si ripetè quasi ogni giorno fino al nove di giugno; sopravveniva di solito al mattino; era preceduto da lieve nausea, era alimentare e veniva emesso a fontana: talora usciva dal naso. La voce si era fatta un poco nasale, ma durante il bere e il mangiare non si producevano disturbi.

Al 28 maggio l'occhio D. cominciò a divenire sporgente e quasi immobile e compariva diplopia a cui il p. poneva rimedio tenendo chiuso l'occhio malato. Vi erano cefalea, *specie al vertice*, alleviata dal vomito, dolori accessuali alla faccia e ai denti specie dal lato destro e sporgenze nodulari al cuoio capelluto; le glandole linfatiche non pare fossero molto ingrossate, almeno non avevano attratto l'attenzione del p. e dei famigliari.

Sembra che a questo momento dai medici curanti, e non infondatamente, si pensasse ad un tumore cerebrale, tanto più che pare fosse riscontrato un edema della papilla. Qualche giorno dopo la masticazione e lo sporgere la lingua divennero difficili; l'alito si fece fetido, le gengive turgide e livide, la saliva assai abbondante.

Ai primi di giugno comparvero alcuni noduli ardesiaci attorno all'ombelico, un leggero circolo venoso alla parte superiore del torace, specie allo sterno e poi un rapido turgore edematoso al capo, collo e torace, nel territorio corrispondente alla vena cava superiore. Al tempo stesso, dispnea, tosse pertussoide, disfagia per i solidi. Il vomito cessò; l'alvo si mantenne regolare; non vi furono edemi agli arti inferiori. Non disturbi dell'andatura; l'udito diminuì specie a S.

Ai primi di giugno il malato entrò in Clinica Neurologica dove furono costatati disturbi ben poco differenti da quelli che riferiremo nell'esame obbiettivo. Dopo qualche giorno fu trasferito in Clinica Medica.

Il malato giovane assai robusto, è sofferente ed agitato: ma non presenta disturbi psichici. Egli appare deformato da metà torace in su: la cianosi è intensa; l'edema, assai manifesto al viso e al collo, sulle spalle assume l'aspetto di mantelletta; alle braccia è molto minore; vi è circolo collaterale ben evidente sullo sterno.

Il m. decombe supino, col capo sostenuto da due soli guanciali, non è dispnoico nonostante la stasi.

Da metà torace in giù la cute è piuttosto pallida, con sistema pilifero normale; lo stato di nutrizione mediocre; non vi sono edemi.

Al capillizio e all'addome si palpano dei noduli ardesiaci; grossi come un fagiolo, non dolenti. Si palpano in tutte le stazioni linfatiche, glandole grosse come piselli, o al massimo come fagioli, non dure, non fuse insieme, non dolenti; soltanto al collo per il concomitante edema, la palpazione non riesce a individuare le glandole.

La muscolatura è ancora tonica e trofica. Lo scheletro è regolare. Il polso è ritmico, valido, della frequenza di 80 al minuto. Il respiro è costo-addominale 18 al minuto. Il p. è apirettico; la pressione è di 135/80.

Capo leggermente dolicocefalo, alcuni noduli del cuoio capelluto non dolenti; faccia tumida e cianotica, l'occhio destro un poco sporgente; la palpebra è abbassata; tutti i movimenti sono aboliti meno quello in basso e in fuori, che pure è assai ridotto; non vi è nistagmo.

L'occhio sinistro è normale.

Le pupille sono eguale e reagiscono alla luce e all'accomodazione.

Il riflesso corneale è assai debole.

Il visus è di 10/10 in O.O.; la papilla è lievemente iperemica e vi è anche una concomitante ipermetropia. I punti di emergenza del V sono dolenti alla pressione, specie quello che corrisponde alla III branca d. La sensibilità obbiettiva a tutti i modi nel territorio del V D., compresi i 2/3 anteriori della lingua è quasi abolita; a sinistra la sensibilità è quasi normale.

La mandibola è serrata, ma non vi è trisma; i movimenti masticatori sono abbastanza validi; quelli di lateralità sono poco energici.

Il naso è stenotico; l'olfatto normale.

Tutti i movimenti del facciale sono eseguiti correttamente; tuttavia nell'atto di mostrare i denti l'angolo labiale destro è meno stirato del sinistro. Voce a timbro nasale. Le gengive sono tumide, ma non sanguinanti. I denti in buone condizioni.

Foetor ex-ore; salivazione abbondante.

La lingua è impaniata e sporta con una certa difficoltà, ma va tenuto conto anche del serramento della mandibola; in Clinica Neurologica è stata riscontrata una leggiera deviazione a d.; cosa che ora non si riesce a constatare.

Il velo pendulo si muove simmetricamente e il suo riflesso è presente. Normalmente si muove il costrittore della faringe. Tonsille arrossate, ma senza speciale aspetto.

Collo: cianotico, edematoso. Ingrossato con vene turgide: mobilità normale. Nulla agli sterno-cleido-mastoidei e ai trapezii. Non si palpano distintamente glandole linfatiche.

Torace: edematoso e cianotico alla metà superiore. Circolo collaterale diretto in basso, ben visibile allo sterno. Dolente lo sterno alla pressione. Sui campi polmonari F. V. T. e sonorità normali; un po' aspro il respiro nelle due fasi. Nulla alle basi. Ottusità retromanubrio-sternale larga in media 8-9 cm. e confondentesi a S. con l'ottusità cardiaca.

Sulla colonna ottusità fino alla IV vertebra dorsale con rinforzo del soffio laringotracheale e della voce sonora.

L'itto della punta è in V spazio 1 cm. all'interno dell'emiclaveare; il margine destro si confonde con l'ottusità descritta; il tratto orizzontale è di 1 cm. sulla III costa.

I toni sono chiari

L'addome è piano trattabile.

Attorno all'ombelico alcuni noduli ardesiaci grossi come ceci. Non si palpano linfoglandole profonde. Nulla allo stomaco e agli intestini.

Il fegato arriva in alto al IV spazio intercostale sull'emiclaveare e sporge di 3 dita trasverse sotto l'arcata; duro, liscio, non dolente, con margini tondeggianti.

La milza sorpassa di un dito in avanti l'ascellare anteriore, è al settimo spazio sull'asc. media e si palpa per 3 dita sotto l'arco essa pure dura, liscia, non dolente.

I reni non si palpano.

Gli arti superiori sono cianotici e edematosi in modico grado; gli inferiori sono liberi; i riflessi sono presenti.

Tolti i già descritti, non esistono disturbi di alcun genere a carico del sistema nervoso.

Esami complementari. — Le urine contengono tracce minime di albumina. Nel sangue si ha: Hb. 105; globuli rossi 6.260.000; V. G. 0,77; globuli bianchi 186.200 (stasi). La formula dà polinucleati neutrofili 13; eosinofili 0; basofili 0; monociti 3; linfociti 0; prolinfociti 74; linfoblasti 10. Serie rossa normale. Negative le prove emogeniche.

Le reazioni di Wassermann, Meinicke, Kahn sono negative. La cutireazione alla tubercolina negativa.

Un esame otoiatrico mostra: naso stenotico, setto deviato con ampia perforazione secondaria a pregresso intervento chirurgico. All'orecchio S. membrana timpanica iperemizzata (otite catarrale); faringe arrossata; non possibile esame laringeo.

Esame radiologico. — L'esame radiologico del cranio non dimostra nulla di notevole

L'esame del torace mostra in corrispondenza della base dell'ombra mediana la sovrapposizione di una immagine opaca della grandezza di una testa di bambino che si estrinseca specialmente all'innanzi e verso D. a contorni netti, non pulsanti.

Decorso. — Il p. viene sottoposto immediatamente ad irradiazioni Röntgen sul mediastino (3) che portano ad un rapidissimo beneficio. L'edema e la cianosi si riducono quasi completamente, l'ammalato si alza e si muove con facilità. L'abducente D. sembra riprendere un poco.

Dopo otto giorni irradiazioni del cranio e della faccia a D. con scarso vantaggio. La palpebra sinistra si fa tumida, il retto esterno S. diviene leggermente insufficiente.

I globuli bianchi sono 205.000.

Si riprendono le irradiazioni al mediastino e all'ascella D., le cui glandole sono in accrescimento. Al 1° e al 2 luglio epistassi che richiedono un tamponamento.

L'Hb. è scesa a 57; i gl. r. 3.550.000; il V. G. 0,79; i gl. b. 140.000.

Si notano anisocitosi e poichilocitosi. La prova del laccio è positiva (++).

Tempo di emorragia: 10 minuti.

Tempo di coagulazione: 6-7,30.

Retrazione del coagulo scarsa e tardiva. Piastrine 230.000.

Dopo la prima epistassi la temperatura, fino allora subfebbrile, sale rapidamente e assume un decorso remittente con elevazioni che raggiungono i 40°,5.

Compare ben presto alla base D. una ottusità completa con soffio, F. V. T. scarso, lieve pettoriloquia; un esame radiologico mostra oltre alla massa mediastinica una minore trasparenza di quasi tutto il campo polmonare D. con alla base una opacità piuttosto intensa, fondentesi in basso con l'ombra della cupola diaframmatica.

Intanto fegato e milza aumentano di volume; le feci si fanno con Weber positivo, probabilmente da sangue deglutito; il 4 giugno compare erpete iniziale; le glandole latero-cervicali S. si ingrossano, le urine si fanno più abbondanti fino ai 4 litri, chiare, con cloruri scarsi (2,20 ‰) e tracce d'albumina, ma senza sangue.

Al 6 di luglio compare un eritema a contorno policiclico alla regione antero-superiore del tronco.

Nella notte del 7 il malato soccombe.

Un prelievo di liquor fatto post-mortem, per via sottoccipitale dà Pandy e Nonne Appelt negative; albumina normale; cellule 3 per mm.

Autopsia: 8-VII-1934 (prof. F. Guccione).

All'esame esterno: colorito della pelle e delle mucose pallido. Nelle sedi glandolari si palpano le glandole molli e aumentate di volume. Scheletro regolare. Rigidità cadaverica mantenuta. Sulla cute della regione toracica e dorsale si osservano delle emorragie di grandezza varia, da una testa di spillo a una lenticchia. Sulla parete addominale, attorno alla linea ombellicale trasversa si osservano noduli della grandezza di una nocciola, di consistenza duro-elastica che alla sezione si presentano di colorito uniformemente grigio.

Teca cranica a tipo dolicocefalo. Tavolati ossei normalmente sviluppati. Diploe pallida. Alquanto aumentata la tensione della dura madre; nessuna particolare lesione al-

l'esame della parete esterna di essa. Nel seno longitudinale posteriore si rinviene un coagulo cruoro-fibrinoso. Sulla faccia interna della dura, nella porzione che riveste gli emisferi cerebrali si constata una tipica pachimeningite emorragica.

L'aracnoide è liscia e lucente; solo sulla faccia sup. dei lobi frontali presenta limitate zone di ispessimento senza che ad esse si possa attribuire speciale significato.

Liquor limpido. I vasi della pia sono moderatamente iniettati. Negativo l'esame della cisterna della base e dei vasi del poligono di Willis.

L'esame accurato dei nervi cranici non fornisce alcun dato per ammetterne una eventuale alterazione. Si prelevano per l'esame istologico il III e VI paio.

Ai tagli di Flechsig modificati si constata edema della sostanza cerebrale. I ventricoli laterali non sono dilatati. Nulla all'esame dei nuclei della base, del corpo calloso, del ponte del cervelletto e del bulbo.

Negativo l'esame dei nervi della base e della dura corrispondente. Si prelevano i gangli di Gasser.

All'apertura della cavità addominale i visceri sono in posizione normale. Nel cavo pelvico non si contiene liquido libero. Peritoneo viscerale e parietale liscio e lucente. Il fegato sorpassa l'arcata costale di 3 dita trasverse. La milza è aumentata di volume e libera da aderenze. Cupola diaframmatica nei limiti.

All'apertura della cavità toracica l'area cardiaca è parzialmente scoperta.

Nel cavo pleurico di D. si contiene una notevole quantità di liquido siero-fibrinoso emorragico. Il polmone S. è libero da aderenze.

Nel pericardio si contiene scarsa quantità di liquido citrino. All'esame del cuore si osservano emorragie sottoepicardiche puntiformi. Nessuna particolare alterazione a carico degli ostii arteriosi e venosi e dell'endocardio e dell'aorta iniziale. Il miocardio è flaccido, del colorito di carne lessa.

All'esame del polmone S. si nota solo ipostasi del lobo inferiore.

Le ghiandole dell'ilo sono tumefatte e di colorito grigiastro tanto all'esame esterno che in superficie di sezione.

La pleura del polmone D. è opacata.

Il polmone è diminuito di volume in rapporto ad atelectasia da compressione. Le ghiandole ilari presentano le stesse caratteristiche rilevate nel polmone S.

Le ghiandole linfatiche della regione del mediastino anteriore sono diffusamente tumefatte e di colorito grigiastro.

La milza pesa 500 gr. Capsula diffusamente inspessita, consistenza alquanto aumentata. All'esame della superficie di taglio si presenta di colorito rosso vinoso che si attenua ad aree di colorito rosso-pallido. Poco visibile il sistema dei setti e delle trabecole.

Il fegato pesa 1800 gr., la capsula non è ispessita, nulla di particolare all'esame della cistifellea. Alla superficie di taglio si apprezza una diffusa infiltrazione degli spazii di Kiernan che si presentano aumentati e di colorito grigio.

Il parenchima è di colorito grigio giallastro in rapporto al processo di tumefazione torbido-grassa.

Nel rene di sinistra si osservano dei noduli d'infiltrazione leucemica che interessano in modo particolare la corticale e degli infiltrati diffusi tanto alla corticale come alla midollare. Nulla alle capsule surrenali.

Le glandole linfatiche mediastiniche e periaortiche sono tumefatte.

Nulla all'esofago e allo stomaco. All'intestino spiccata iperplasia delle placche di Payer; nulla al pancreas.

Il midollo delle ossa si presenta poco corpuscolato ed è di colorito grigio roseo.

Non fu esaminato il midollo del femore.

Esame istologico. — *Dura madre.* — Neoformazione di vasi anche sul foglietto interno della dura. Infiltrati disseminati, qualche volta a distribuzione perivascolare, altre volte indipendenti dai vasi. Vasi neoformati del tutto vuoti. Non fibrina, non cellule pigmentifere, non stravasi emorragici sulla superficie interna. L'emorragia è compresa in quello strato della dura interposto fra lo strato vascoloso dello Jores e, in parte, la lamina esterna.

Qui l'infiltrazione emorragica è notevolmente estesa: i globuli rossi dissociano le fibrille; appariscono bene conservati, bene colorati con l'eosina; non hanno perduto l'emoglobina.

Notevole evidenza dello strato vascolare dello Jores per il cospicuo numero di vasi, per la dilatazione degli stessi e per la presenza in alcuni di infiltrati pericapillari. Anche nello strato vascoloso i vasi sono di solito vuoti.

Avvicinandosi verso il foglietto esterno della dura madre si rileva una netta separazione per la presenza di infiltrati linfocitarii e anche di vasi sanguigni alcuni dei quali sono completamente pieni di elementi piccoli, rotondi.

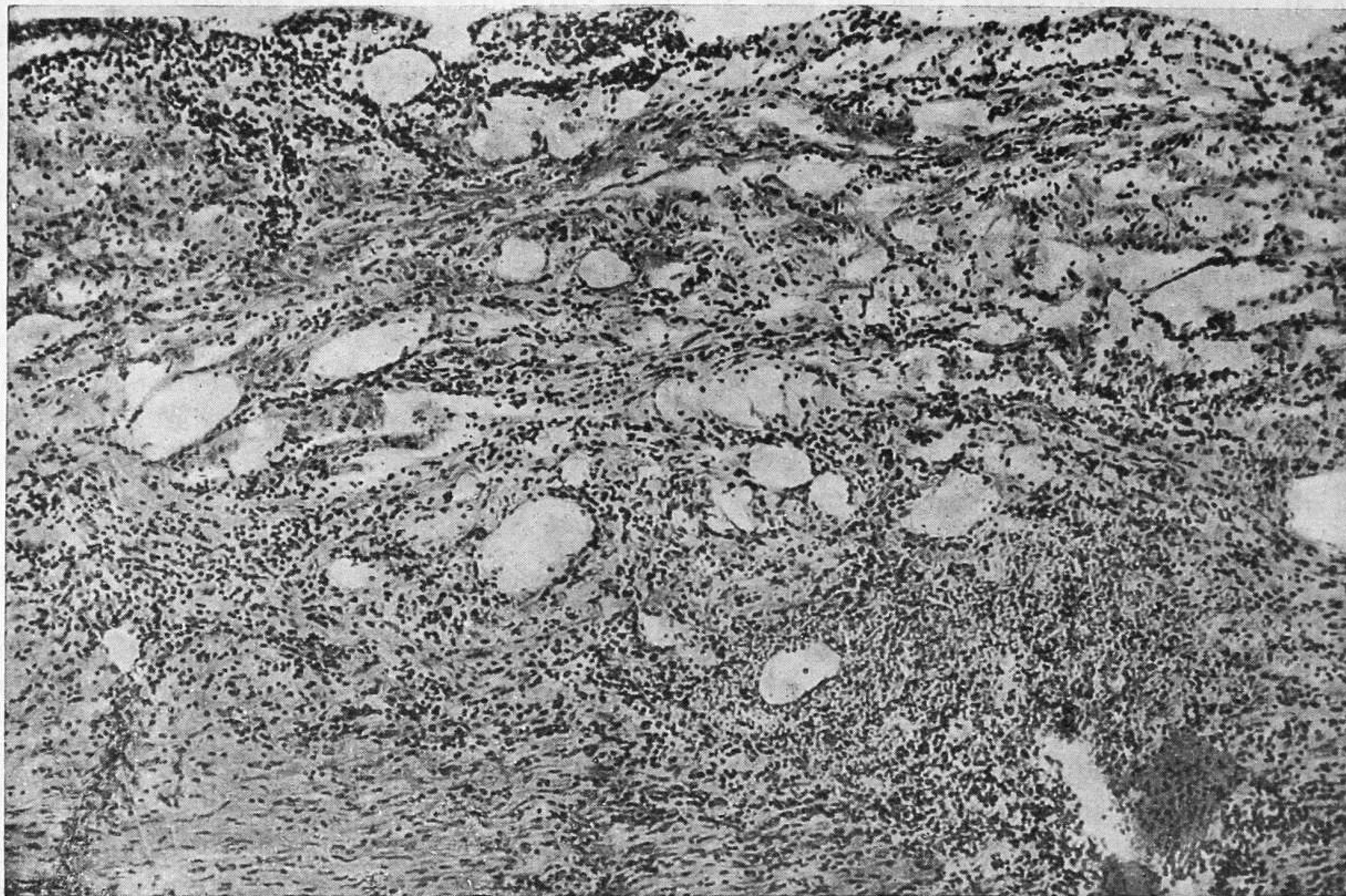


FIG 1. — Dura madre.

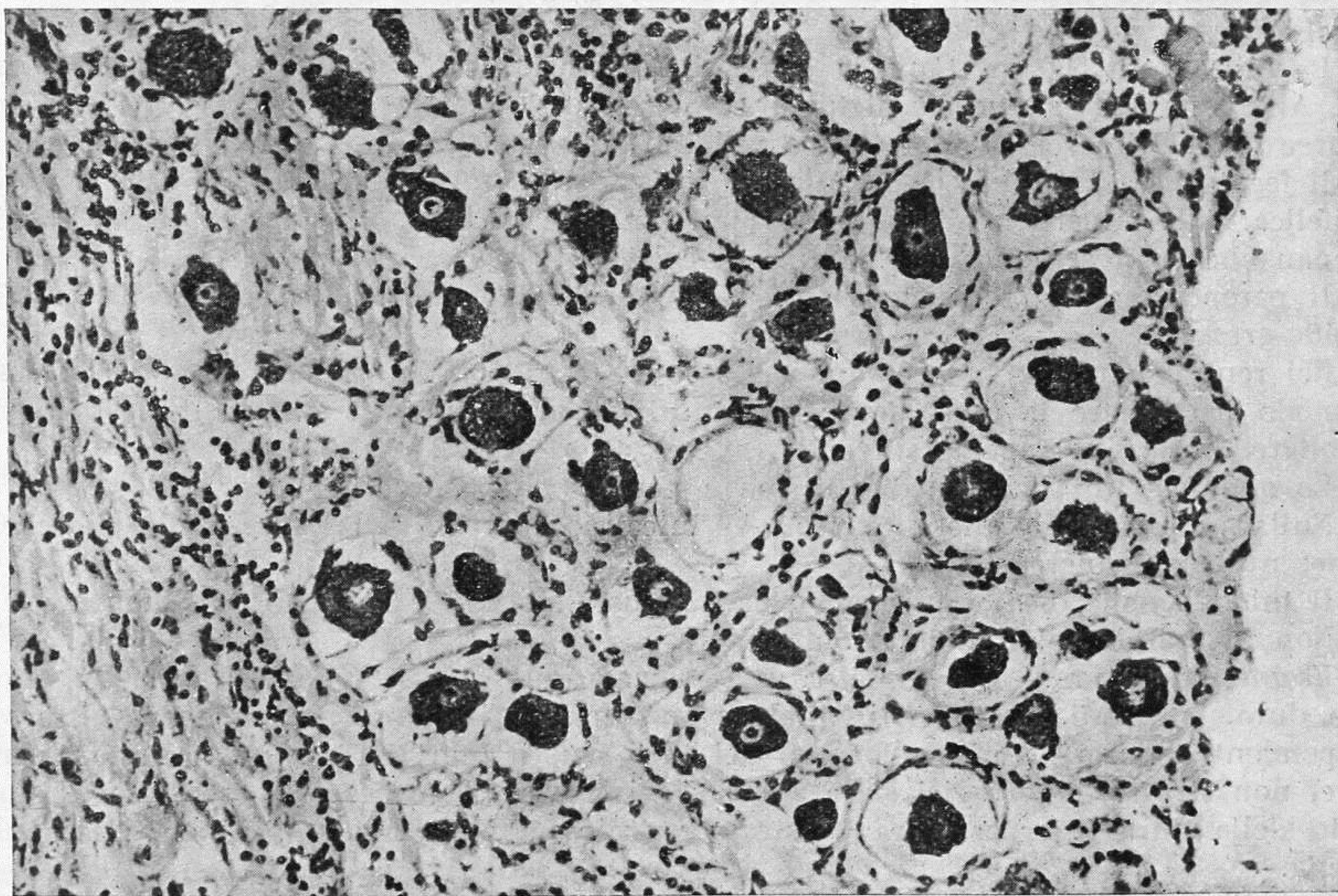


FIG. 2. — Ganglio di Gasser D.

Nel foglietto esterno gl'infiltrati linfocitarii dimostrano una caratteristica distribuzione che segue le pieghettature della dura madre. Qui si osservano anche degli elementi un poco più voluminosi, con alone periferico protoplasmatico meglio demarcato e in

qualche punto qualche emorragia. Non cellule globulifere, non cellule pigmentifere, non cristalli di ematoidina.

Pia madre. — Nei tratti esaminati si rileva un certo distacco della leptomeninge dal tessuto nervoso sottoposto come per edema.

I vasi sono dilatati, alcuni vuoti completamente, altri contengono globuli rossi ben conservati. Non si trovano elementi linfocitarii intorno ai vasi nè infiltrati emorragici seguendo le pie meningi nelle circonvoluzioni sottoposte.

Ganglio di Gasser destro. — Le alterazioni descritte nella dura madre della convessità si estendono anche alla dura madre stessa in prossimità del ganglio di Gasser, con infiltrati sempre dello stesso tipo che comprendono il ganglio nella sua compagine e le fibre nervose che da questo si distaccano. Le alterazioni sono a carattere diffuso infiltrativo, senza che sia dimostrabile una particolare diffusione lungo i vasi. Gli elementi gangliari sono in parte bene conservati, in parte hanno perduto il nucleo e sono evidenti i fenomeni di cromatolisi e carioressi nell'ambito del nucleo. In confronto di alcuni

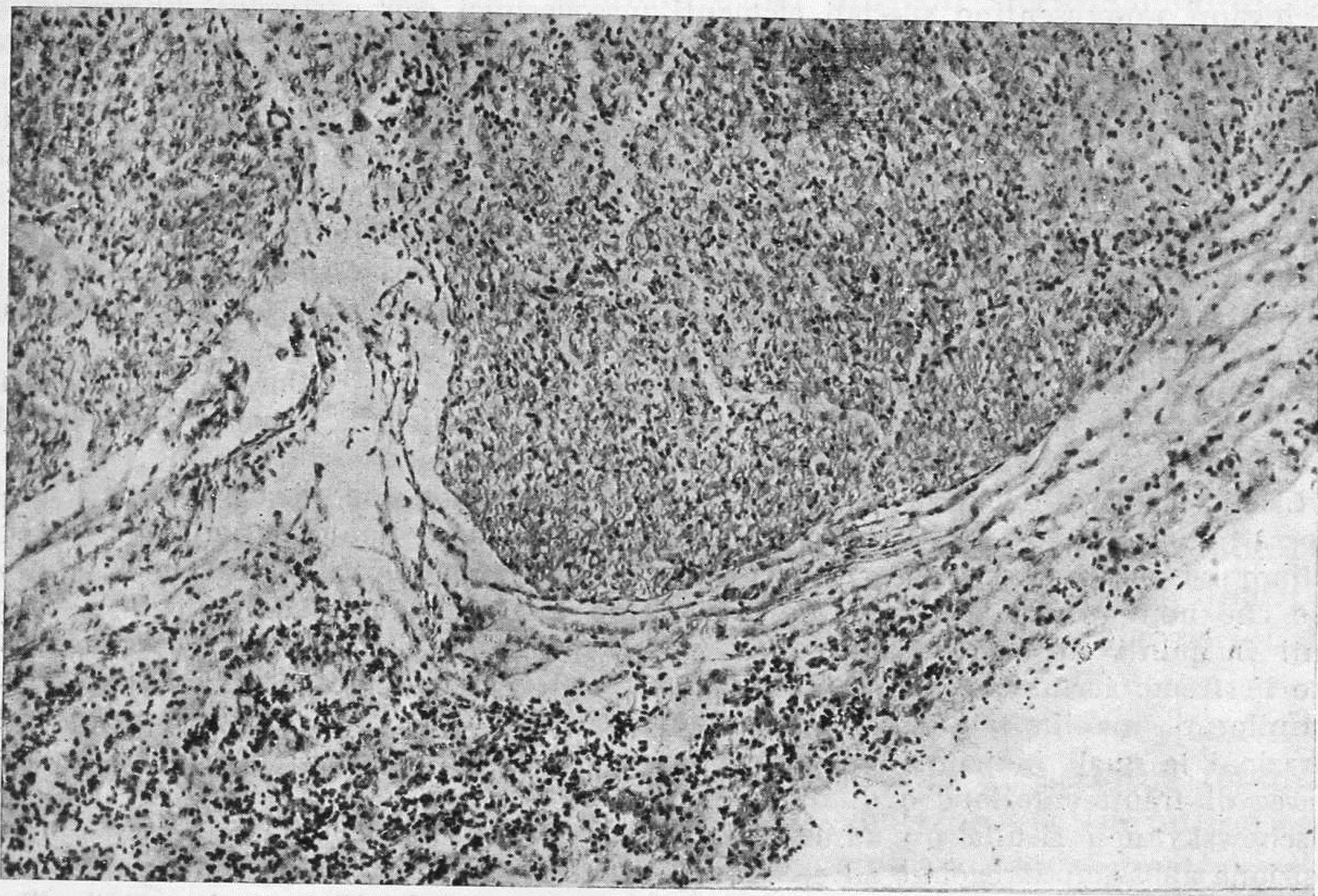


FIG. 3. — Nervo oculo-motore comune D.

elementi dove il tigroide risulta profondamente alterato, ne esistono altri perfettamente conservati per disposizione e per il comportamento tintoriale col metodo di Nissl. Dove le alterazioni sono più estese si ha scomparsa completa del tigroide e presenza di vacuoli di varia grandezza che comprendono non soltanto il nucleo, ma anche il protoplasma cellulare.

Nervo oculo-motore D. — Seguendolo a piccolo ingrandimento con successive sezioni colorate con gli ordinarî metodi, si rileva come la struttura non sia affatto modificata per quanto riguarda la disposizione dei singoli raggruppamenti in fasci. Nelle sezioni colorate con ematossilina ed eosina l'epineuro spicca con notevole evidenza dato che esistono in grande numero cellule che si tingono intensamente con la ematossilina: trattasi anche qui di infiltrati quasi esclusivamente costituiti da elementi piccoli con nucleo rotondo abbastanza regolare, ricco di cromatina, con alone protoplasmatico esilissimo e non sempre riconoscibile. Ma oltre questo esistono disseminati anche altri elementi molto più grandi, con nucleo pure rotondeggiante però meno ricco di cromatina e con protoplasma discretamente abbondante, non granuloso. Non è dimostrabile che esista un particolare rapporto degli infiltrati descritti con i vasa nervorum decorrenti nell'epineuro. Anche nel tessuto interstiziale interposto fra le singole fibre costituenti l'endoneuro si seguono per tratti abbastanza estesi infiltrati linfocitosimili dello stesso tipo, variamente distribuiti senza alcuna regolarità e senza alcuna relazione, almeno appa-

rente, con i vasi. Sebbene in qualche punto appaiano contigui all'avventizia pure non è possibile affermare che ne siano dipendenti, trovandosi formazioni del tutto identiche e anche più estese anche là dove certamente non sono dimostrabili pareti vasali. In ogni modo non si può escludere che esistano infiltrati a manicotto con seriazione di elementi intorno ai vasi, quali tante volte vengono descritti nei processi infiammatori del nevrasse e quali alcune volte furono illustrati nelle localizzazioni leucemiche dell'encefalo. Nelle sezioni trasversali è possibile seguire gli infiltrati dalle lamelle del perineuro fino nello spazio linfatico perineurale di Key e Retzius che in alcuni punti non è riconoscibile per la diffusione degli infiltrati stessi. Nei vasi e nei capillari dell'endoneuro come dell'epineuro si osservano insieme con i globuli rossi scarse cellule della serie bianca. Sebbene la configurazione fascicolata non risulti modificata, laddove le infiltrazioni raggiungono la maggiore estensione di necessità producono lo spostamento e l'assottigliamento delle fibre e l'addensamento delle lamelle endoneurali. Il reperto risalta più manifesto nelle sezioni che comprendono il decorso longitudinale delle fibre.

All'osservazione del neurilemma, lasciando in disparte ogni discussione se le cellule di Schwann rappresentino speciali elementi mesodermici con particolari differenziazioni o adattamenti, oppure debbano essere considerate di origine ectodermica, l'esame istologico permette di escludere che i nuclei siano aumentati. D'altra parte la mancanza di fissazioni adatte ed anche il fatto che il materiale di studio fu prelevato oltre 24 ore dopo la morte, non consentono di trarre delle conclusioni sul comportamento della mielina, essendo ben noto quale influenza abbiano i fenomeni post-mortali nelle modificazioni della mielina per la loro esatta interpretazione. Molte volte è impossibile stabilire esatti rilievi anche adoperando i metodi di Cajal e di Marchi al tetraossido di Osmio se il materiale di studio non è freschissimo, come avviene quando non si faccia la necroscopia a breve distanza dall'obitus.

I preparati col Weigert-Pal e col metodo di Bielschowsky confermano i rilievi fatti in precedenza con i comuni metodi istologici, in riferimento alla disposizione delle fibre, del connettivo interfascicolare e del tessuto interstiziale interfibrillare.

L'osservazione istologica dei cilindri dell'asse, tenendo nel dovuto conto i metodi adoperati, non mette in evidenza particolari alterazioni. Soltanto si può affermare che i cilindrassi non sempre sono uniformi in tutto il loro decorso, ricavandosi l'impressione che non dovunque i loro limiti risultino distinti, che esistano degli assottigliamenti in punti circoscritti, alternati a qualche ingrossamento della parte mediana o verso l'estremo terminale. Le modificazioni alle quali viene accennato non sono costanti nè uniformi, ma limitate a qualche cilindrasse e saltuarie. Non sono affatto reperibili alterazioni le quali indichino un vero e proprio stato varicoso e tanto meno l'esistenza di aree di frammentazione o di disintegrazione granulosa. Nei preparati col metodo di Bielschowsky non risulta un aumento delle fibrille precollagene, ma apparisce una disposizione abbastanza regolare ad eccezione di qualche tratto in cui gli infiltrati sono più estesi e dove perciò esiste, non solo lo spostamento, ma anche l'interruzione delle fibrille.

Con scarse differenze quantitative lo stesso reperto si riscontra negli altri nervi esaminati (abducente, trigemino).

Allo stadio a cui il paziente fu esaminato la diagnosi risultava assai facile: in presenza di un ingrossamento di tutte le glandole linfatiche, di una sindrome mediastinica, di un dolore sternale alla pressione, di un'epatosplenomegalia, di un reperto ematologico tipico era tassativo affermare una leucemia linfatica che il decorso ulteriore fece qualificare subacuta, poichè se l'ultimo periodo fu tumultuoso, per i primi due mesi non vi erano stati nè febbre, nè diatesi emorragica, nè scadimento delle forze.

Sulla leucemia linfatica, le sue frequenti manifestazioni cutanee e il suo svolgersi fatale non mette conto di spendere parole. Un interesse particolare spetta invece ai disturbi a carico dei nervi cranici, ai fenomeni di ipertensione intracranica e infine al diabete insipido terminale.

Parecchi furono i nervi interessati nel processo morboso: dapprima fu la III branca del trigemino destro a manifestare la sua irritazione con parestesie; poi anche la prima e la seconda furono prese e infine comparve una neural-

gia trigeminale. Più tardi divennero insufficienti tutti i nervi oculo-motori di D., con la singolarità che la muscolatura interna non fu sensibilmente alterata; in seguito, il trigemino motore D. e assai lievemente l'ipoglosso D.; infine anche la sensibilità del trigemino S. si fece ottusa. L'ipoacusia S. invece trovava una spiegazione logica in una otite catarrale concomitante, senza bisogno di invocare una lesione nervosa.

Nemmeno mi sembra che la tosse bitonale e la disfagia fossero da imputare a cause lesive per i nervi entro la cavità cranica. Esse comparvero quando l'ingombro mediastinico era evidente e cessarono col diminuire di questo sotto la radioterapia, mentre le applicazioni sul cranio non modificarono le abolite funzioni dei nervi cranici infiltrati; senza dire che se il tronco dello spinale fosse stato leso dentro il cranio non sarebbero mancati disturbi a carico della faringe, del velo pendulo e dei muscoli sterno-cleido-mastoideo e trapezio. La causa quindi della disfagia e della tosse bitonale andava ricercata nella compressione dell'esofago e del ricorrente S. rispettivamente da parte delle ghiandole mediastiniche ingrossate.

I nervi quindi sicuramente lesi dalla infiltrazione leucemica furono a D. il V sensitivo e motore, i nervi oculari III, IV e VI e assai più lievemente l'ipoglosso; a S. il V sensitivo.

L'associazione di una oftalmoplegia con una neuralgia trigeminale si riscontra in tre sindromi, e cioè quella di Negri-Jacod o del crocicchio petrosfenoidale, la sindrome della fessura sfenoidale, la sindrome di Foix o della parete esterna del seno cavernoso. Nel nostro caso contro la prima, dovuta ad un neoplasma della tromba di Eustachio, stavano la mancanza di vivi dolori all'orecchio e della paralisi omo-laterale del velo palatino; contro la seconda che è dominata da una oftalmoplegia a inizio dal III e da una ipoestesia nel territorio dell'oftalmico, e contro la terza caratterizzata da oftalmoplegia cominciante dal VI e da ipoestesia e dolori a carico dell'oftalmico e dovuta a tumori ipofisarii o a meningiomi della fossa media, stavano l'inizio e l'assoluta prevalenza della nevralgia del II e III ramo e l'assoluta modicità dell'esoftalmo. Contro tutte infine la bilateralità dei sintomi, sia pure d'entità diversa, l'eziologia nota, e infine il reperto anatomico che dimostrava l'assenza di cause meccaniche.

La letteratura, accuratamente scorsa, non è molto ricca d'esempi di paralisi di nervi cranici; se si tolgono alcuni reperti anatomici senza sintomatologia corrispondente, i casi pubblicati superano di poco la trentina.

Nella tabella seguente è dato un sunto di questi casi indicando l'autore, l'anno di pubblicazione, il tipo di leucemia, la sintomatologia e quando esiste, il reperto anatomico e istologico.

1. Eisenlohr	1878	L. linfatica	Diplegia VII. Disturbi delle II e III br. del V, del IX e del XII.	Emorragie del nevrilemma VII, X, XII s. Infiltrazioni linfocitarie dei nervi.
2. May	1884	L. linfatica	Paralisi VII d.	Infiltr. leucem. del VII d.; degen. della sost. nerv. e infiltr. di grasso.
3. Kast	1895	—	Sordità e tinnito. Paresi VIII d. poi anche s. R. pupillari alla luce e accomodazione torpidi.	Cellule nucleari VII, VIII, IX, X, XII diminuite, granulose e pigmentifere. Molte fibre nervose atrofiche. Aree di degeneraz. nella sost. cerebr.; non gliosi; vasi integri.

4. Müller	1895	L. linfatica	Diplegia VII. Ariflessia corneale e disestesie facciali. R. del velo e faringe aboliti. Disfagia.	Emorragie nevrilemma e sost. nervosa dei facciali e del nervo linguale s. del vago e spinale d. Infiltrazione di elementi linfocitici.
5. Alt & Pineles	1896	L. linfatica	Tinnito, sordità, vertigini.	Infiltrazioni dell'VIII anche nel tratto inframidollare. Pia ispessita e infiltrata. Fibre nervose atrofiche.
6. Moore	1902	Cloroma	Diplegia VII. Sordità completa; esoftalmo d. al viso, spalla e braccio d. Paralisi oculari multiple.	Masse nodulari alla dura; periostite dell'orbita. Fine reticolo fibroso con capillari contenenti ammassi di cellule simili a linfociti.
7. Ricca	1910	L. linfatica	Diplegia del VII. Cheratite neuroparalitica. Dolori al viso, spalla e braccio d. Paralisi oculari multiple.	Nei vasi infiltrazioni linfomatose, assenti nei nervi. Molte fibre degenerate nei centri e nei nervi. Cellule con cromatolisi.
8. Bilancioni	1911	L. linfatica	Paralisi totale del VII d.	—
9. Laroche & Chatelin	1911	L. linfatica	Diplegia del VII.	—
10. Rydberg	1917	L. mieloide	Vertigini.	Infiltrazione cellulare intorno al VII e nel laberinto.
11. Hellgardt	1917	L. linfatica	Diplegia VII.	Infiltrazione leucemica bilaterale.
12. Tapie & Cassar	1919	L. mieloide	Paresi facciale. Zona occipito-facciale.	—
13. Avinier	1925	L. linfatica	Paralisi VII a s. poi anche a d. con regressione.	Linfomatosi del liquor.
14. Trömner & Wohlwill	1927	L. linfatica	Esoftalmo d. R. convergenza debole. Ptosi bilaterale. Paresi VI d. Diplegia VII. Paralisi velo pendulo. R. masseterino abolito. Deglutizione difficile. Gusto abolito.	Pachimeningite emorragica interna della convessità. Diffusa infiltrazione linfocitaria con fibre in parte assottigliate, in parte rigonfiate e interrotte al III, VI, VII, VIII, IX, X.
15, 16, 17, 18 Fraser	1928	—	Due casi con sordità unilaterale e vertigini. Due casi con diminuzione dell'udito.	Alterazioni del ganglio spirale e dell'organo di Corti, ma non emorragie.
19. Spangenberg	1929	L. linfatica	Cefalea. Paralisi VI d. Diplegia VII.	—
20. De Lisi	1929	L. linfatica	Dolori alle gengive e ai denti. Parestesia al mento. Paralisi metà d. della lingua. Anestesia III br. del V.	—
21. Langsfeld	1930	L. mieloide	Sindrome tumorale. Ipoacusia. Nistagmo.	—
22. Critchley & Greenfield	1930	L. mieloide	Lieve ptosi prevalente a s.	—

23. —	—	L. mieloide	Paralisi VII s.	—
24. —	—	L. linfatica	Paralisi VII s.	—
25. —	—	L. linfatica	Ptosi lieve occhio s. Turgore del volto.	—
26. Winkler	1931	L. linfatica	Cefalea. Vomito. Papilla da stasi. Anestesia II br. s. del V.	Pigmentazione brunastra della dura. Infiltrati linfocitarii delle meningi. Focolai di proliferazione gliare nel cervello e nel midollo.
27. Snowball	1931	L. mieloide	Sindrome di Menière.	—
28. Pagano	1932	L. linfatica	Vertigini.	Masse granulo-fungose nel labirinto.
29. Howell & Gough	1932	L. linfatica	Diplegia VII. Diplegia VI prev. a s. Parola difficile. Viso sfigurato.	Linfoma nella regione del nucleo del VII s. Cromatolisi. Raggrinzamento e marginazione dei nuclei del VI e del VII. Fibre di questi degenerate con lieve infiltrazione leucemica del perineurio.
30. Garvey & Lawrence	1933	L. linfatica	Diplegia VII. Anestesia 2/3 ant. della lingua. Nistagmo e ipoacusia s.	Emorragie della pia aracnoide. Cellule nucleari del VII con alterazioni strutturali di tipo post-neuritico. Perineurio infiltrato di leucociti ed eritrociti. Degenerazione delle fibre nervose.
31. —	—	L. linfatica	Paralisi VI s. e paresi VI d. Ptosi s. Paresi retto int. d. Diplegia VII.	—
32. —	—	—	Paralisi VII d.	—

Come si vede nella maggior parte dei casi si tratta di più nervi; in pochi di un nervo solo. Il più colpito è il facciale più spesso bilateralmente (1, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 20, 30, 32), più di rado da un lato solo (2, 8, 12, 23, 24, 33). Ciò significa che in caso di diplegia facciale non si deve trascurare mai un esame di sangue.

Dopo il facciale il nervo più compromesso è l'ottavo; ai casi descritti più sopra vanno aggiunti quelli di Pollitzer, Parkes, Weber e Motta (sindrome di Menière), Lannois, Schwabach, Steinbrugge e Gradenigo.

I due rami possono essere colpiti insieme (5, 15, 16, 21, 27, 30); talora non vi è che sordità più o meno accentuata (3, 6, 17, 18)); talora solo vertigini (10, 28). Infiltrati ed emorragie occupano in genere il labirinto ledendo i gangli di Scarpa e di Corti; alterazioni regressive si riscontrano anche nel nervo e nei suoi nuclei. Frequente è il manifestarsi di una sindrome di Menière: pare anzi che in un caso originale di questo in cui il labirinto fu trovato ripieno di una massa rossastra si trattasse, come nota Fraser, di una leucemia. Non tutti i disturbi uditivi nella leucemia sono però da riferirsi al nervo, poichè è rara la lesione dell'orecchio medio che si differenzia clinicamente dalla precedente con le note prove funzionali.

I disturbi a carico del trigemino sono di vario tipo: ora si tratta di do-

lori nel territorio di uno dei rami a tipo neuralgico (7, 15, 21, 27), ora di parestesie (1, 4); ora di perdita del gusto ai due terzi anteriori della lingua. Vi può essere una cherite neuro-paralitica (7) o una semplice abolizione del riflesso corneale (4); non frequente è lo zoster (Fischl Tapie e Casser, Trömner e Wohlwill) che invece è più comune nel territorio dei nervi spinali. La compromissione della radice motoria è registrata una sola volta nel primo caso di Trömner e Wohlwill in cui mancava il riflesso masseterino senza che vi fossero disturbi della sensibilità.

Dei nervi oculari il più colpito è il VI (14, 19) anche bilateralmente (22, 30, 32); poi il III (14, 22, 25, 31); in genere parzialmente e con prevalenza della ptosi palpebrale. In un caso (3) le reazioni pupillari erano deboli senza che vi fossero disturbi oculari, contrariamente al nostro in cui i riflessi fotomotore e accomodatore erano presenti mentre la muscolatura estrinseca era paralizzata. È quindi probabile che in casi dissociati come questo prevalga la lesione nucleare sulla periferica.

Lesioni dell'ottico sono segnalate in due casi di Brack senza disturbi visivi; frequente invece è la compromissione della retina. I nervi misti sono raramente presi: talora vi sono disturbi della deglutizione, tal'altra semplice abolizione del riflesso del velo.

Paralisi linguale si è manifestata solo nei casi di De Lisi e Eisenlor: nel malato di quest'ultimo la compromissione bilaterale degli ultimi nervi cranici simulava una paralisi bulbare.

Lo studio istologico dei nervi cranici ha messo in evidenza una infiltrazione leucemica dell'epineuro, dove è massima, dei setti e degli spazii che contornano le singole fibre; le cellule leucemiche non sembrano avere speciali rapporti sanguigni e non ne intasano il lume. È verosimile quindi che i processi regressivi a carico delle fibre nervose sian dovuti a disturbi nutritizi causati dall'ostruzione delle vie linfatiche senza che vi sia bisogno d'invocare un ipotetico agente tossico (Trömner e Wohlwill).

La mancanza di una stretta relazione fra vasi sanguigni e infiltrati, pur non escludendo che le cellule leucemiche possano provenire in parte dal sangue, è a favore della teoria che ammette la formazione autoctona di elementi immaturi dalle cellule del reticolo-endotelio.

A carico delle fibre nervose le lesioni più comunemente riscontrate dai varii autori consistono in rigonfiamenti, assottigliamenti, frammentazioni delle guaine mieliniche che presentano pure irregolarità di contorno e fenestrature; i cilindrassi mostrano varicosità e vacuolizzazioni; non è eccezionale la proliferazione dei nuclei della guaina di Schwann che nel nostro caso non si è prodotto: le fibrille connettivali possono apparire attorcigliate e interrotte. Quanto poi alle alterazioni riscontrate nelle cellule nervose, non va posto il quesito se esse siano primitive o secondarie alla lesione delle fibre, poichè essendo diffusa la causa nociva le lesioni del neurone si fanno sentire sulla cellula e sulla fibra.

Oltre agli infiltrati nella compagine dei nervi sono state descritte emorragie (1,4); degenerazione di fibre si è vista anche per compressione da parte di infiltrati epidurali senza diretta invasione del nervo.

Abitualmente vi è concordanza fra sintomi clinici e lesioni anatomiche, ma deve essere messo in evidenza il fatto che possono esservi infiltrazioni senza

che vi siano i sintomi corrispondenti. Ciò è dovuto a due cause: una di ordine estrinseco, poichè non è molto frequente che si faccia un esame neurologico accurato in un leucemico, a meno che non vi siano segni evidenti di patimenti nervosi, e allora il piccolo disturbo può sfuggire; una di ordine intrinseco, poichè è necessaria una compromissione di un grado degli elementi nobili che non sempre fa a tempo a stabilirsi.

Così Brock trovò due volte infiltrati nel nervo ottico e sette volte nella retina senza che vi fossero stati disturbi visivi; così Trömner e Wohlwill registrarono un solo caso di neuralgia del trigemino su quattro reperti di infiltrazioni del ganglio di Gasser. È quindi probabile che con uno studio più accurato, da un lato neurologico, dall'altro istologico, si possano mettere in evidenza complicazioni leucemiche in un maggior numero di casi.

La cefalea al vertice e il vomito furono dovuti certamente a fatti di ipertensione intracranica: causa probabile ne fu la pachimeningite la cui sede alla convessità corrispondente alla sede del dolore. L'esame istologico ha mostrato la presenza di una pachimeningite di tipo vascoloso, la cui data non può essere terminale. Terminale invece fu l'emorragia durale come è dimostrato dalla integrità dei globuli rossi e dalla mancanza di cellule pigmentifere all'esame istologico; ciò va d'accordo anche con la tardività di comparsa della condizione emorragica.

Non si può nemmeno tacere la parte avuta dalla stasi nel territorio della vena-cava superiore nel determinare i fenomeni ipertensivi tanto più che stasi e ipertensione intracranica comparvero in tempi assai vicini. È tuttavia assai difficile spiegare come il vomito e la cefalea scomparissero prima della radioterapia, quando la sindrome mediastinica era nel suo massimo sviluppo a meno che non si ammetta un ipotetico adattamento dei centri nervosi alle modificate condizioni pressorie.

Terzo punto importante è il diabete insipido che il malato presentò negli ultimi giorni di vita. L'improvvisa abbondanza delle urine in un p. con alte febbri e un versamento pleurico e in stagione estiva, il loro colore chiaro e il basso peso specifico inducono a pensare a un diabete insipido per alterazioni causate dalla leucemia nella zona diencefalo-ipofisaria. Per il rapido sopravvenire della morte non si potè ricorrere alle prove funzionali e terapeutiche. Sfortunatamente non si può qui dare la conferma istologica della localizzazione non essendosi potuto studiare il pezzo anatomico, ma per analogia coi fatti descritti a carico di altre formazioni è lecito ammettere che le lesioni fossero dello stesso tipo.

Il diabete insipido come complicazione di leucemia è una eventualità eccezionale: dalla letteratura risulta un unico caso di Sheldon. Si trattava di un giovane ventenne che per due anni presentò oscillazioni di volume delle glandole inguinali: poi rapidamente ingrossarono anche le glandole cervicali e ascellari e comparve « rash » a forma di placche rosate e anche purpuree alla fronte e al tronco, come nel nostro caso. Vi era ottusità retro-manubriosternale; il sangue era normale. Tre mesi dopo, cianosi, dispnea, 12.000 globuli bianchi con 62 % di linfociti; due settimane prima della morte poliuria migliorata dalla pituitrina. All'esame istologico infiltrazione linfocitaria dell'ipofisi. Schmorl, cit. da Sheldon, riferisce pure un caso di infiltrazione ipofisaria senza diabete insipido. In altre emopatie, come il linfogranuloma, la complicazione è forse meno grave: cito a questo proposito i casi di Brauer e di D'Amore.

Un cenno a parte merita il comportamento del liquido cefalo-rachidiano. Nel nostro caso il liquor estratto post-mortem con puntura sotto occipitale, conteneva tre cellule per mmc. senza particolari caratteri. I reperti di liquor in leucemici sono scarsi: alcuni sono negativi, come il nostro, quello di De Lisi, uno di Hill, il primo di Critchley e Greenfield; altri mostrano un gran numero di cellule del tipo degli elementi immaturi del sangue oltre ad aumento dell'albumina (Barker, Avinier, Hatta, Hill). La spiegazione non è difficile: nel liquor passano elementi patologici soltanto quando le pie meningi sono invase dalla proliferazione leucemica. Nel nostro caso esse erano del tutto prive di infiltrati.

Quanto a un ultimo quesito se le complicazioni nervose almeno per quel che riguarda i nervi, siano più frequenti nelle forme linfatiche o nelle mieloidi, dallo studio dei casi che hanno sufficienti indicazioni ematologiche, si deve dire che predominano nelle prime essendo 19 contro 6. (1).

RIASSUNTO.

È studiato anche dal lato anatomo-istologico, un caso di leucemia linfatica che presentò sintomi di ipertensione intracranica e disturbi a carico dei nervi cranici in un periodo precoce della malattia e un diabete insipido nel periodo terminale. Sono riportati i casi finora pubblicati di lesioni a carico dei nervi cranici nelle leucemie, e si attira l'attenzione su questi fatti non sufficientemente noti.

BIBLIOGRAFIA.

Alajouanine Th. et Thurel R. *Les algies faciales.* Journ. Médic. Franç., giugno 1933.

Alt und F. L. Pineles. *Ein Fall von Morbus Menière bedingt durch leukämische Erkrankungen des Nervus acusticus.* Wiener Klin. Woch., 1896, B. IX.

Avinier. *Un cas de leucémie aiguë avec manifestations oculaires et nerveuses rares chez un nourrisson.* Ann. d'Oculistique, vol. 162, pag. 3, 1935.

Bertolotti M. *Sulla sindrome di Negri-Jacod.* Riv. Oto-Neuro-Oftal., 1935, fasc. IV, p. 530.

Bilancioni G. Atti della Clinica Otorinolaringoiatrica di Roma. Rendic. clinico per l'anno accademico 1911-12, pag. 697.

Brack. *Anatomische Studie über die leukopoictischer Systemerkrankung.* Virchow Arch. f. path. Anat., 1924, Bd. 248, pag. 357.

Ceconi A. *Trattato di medicina interna.* I edizione.

Critchley a. Greenfield. *Spinal symptoms in leukemia.* Brain, april 1930.

De Lisi L. *Sulle complicazioni nervose periferiche delle leucemie.* Riv. di neurologia, anno II, fasc. VI, dic. 1929.

---

(1) Questo lavoro era già da tempo terminato, quando ho potuto procurarmi l'articolo di Schwab e Weiss « The neurologic aspects of leukemia ». Questi AA. descrivono un loro caso di leucemia linfatica acuta con diplegia facciale e liquor iperteso con 2000 cellule per mmc. e aumento delle proteine. Dall'analisi di 334 casi di leucemia a Boston risultano complicazioni nervose nel 20,5 % distribuite egualmente nelle varie forme mieloidi e linfatiche, acute e croniche.

Le paralisi e le anestesie nel territorio dei nervi cranici (21 casi) erano l'evenienza più frequente; i nervi più colpiti il 6° e il 7°. Il liquor, su 23 casi esaminati si dimostrò normale in 6; in 9 vi fu aumento delle cellule; in 10 delle proteine.

Solo il 25 % dei casi con lesioni istologiche del sistema nervoso, esclusa la compromissione retinica, mostrarono sintomi clinici.

In complesso i dati risultanti dalla statistica di una sola città non si differenziano di molto da quelli raccolti dalla letteratura dei varii paesi.

D'AMORE. *Sindrome di Frölich, diabete insipido ed emianopsia bitemporale da linfogranuloma maligno ipofisario.* Gazzetta degli Ospedali, maggio 1932.

EISENLOR E. L. *Neuropathologische Beobachtung.* Virchow Arch. f. path. Anat., 1878.

EMORY HILL. *Papilledema and intracranial complications of leukemia.* Amer. Journ. of Ophthalmology, n. 27, 1932, pag. 1132.

FERRATA A. *Le emopatie.* Soc. Ed. Libraria, 1933.

FERRERO A. e GEDDA. *Sull'associazione clinica dei processi neoplastici e leucemici.* Il Cancro, vol. IV, fasc. I, 1933.

FRASER J. S. *Affections of the labyrinth and eighth nerve in leukemia.* Am. Journ. of Otol., Rhinol. and Laringology, vol. XXXVII, n. 1, marzo 1928.

FRIED B. M. *Leukemia and the central nervous system with the review of thirty cases from the litterature.* Archiv. of Pathology and Labor. Med., vol. XI, luglio 1926, pag. 23-40.

GARVEY P. H. e LAWRENCE. *Facial Diplegia in Lymphatic Leukemia.* J. A. M. A., vol. 101, n. 25, 15 dic. 1933, pag. 1941.

GAVAZZENI M. Haematologica, pag. 237-258, 1932

HELLGARDT H. *Diplegia facialis bei Leukämie.* Königsberg, 1917.

HOWELL A. a. GOUGH J. *Acute limphatic leukemia with facial diplegia and double abducens palsy.* Lancet, 2 apr. 1932, pag. 723-724.

KAST. *Beitrag zur Pathologie der Leukemie.* Zeitsch. f. Klin. Med., 1895, vol. XXVIII.

LANGSFELD W. *Cerebrale Erscheinungen bei myeloischer Leukämie bedingt durch Viscositätverminderung.* Arch. f. Kinderheilkunde, 1930, pag. 289-306.

LAROCHE et CHATELIN. *Diplégie faciale periphérique au cours d'une leucémie lymphoïde.* Revue Neurologique, 1911, Tom. II, pag. 642.

MAY. Citato da FRIED.

MOORE F. C. Lancet, vol. I, pag. 505, 1902. (Comunicazione).

MÜLLER W. *Ueber Veränderung des Nervensystems bei Leukämie.* Inaug. Diss., Berlin, 1895.

PAGANO. *Su di un caso di lesione labirintica con otite media acuta e mastoidite in paziente affetta da leucemia linfatica.* Arch. Ital. di Otologia, maggio 1932, pag. 284-298.

RICCA. *Contributo allo studio delle alterazioni linfadeniche del sistema nervoso.* Rivista di Patol. Nervosa e Mentale, 1910.

RYDBERG.

SCHWAB R. S. e SOMA WEISS. *The neurologic aspects of leukemia.* Am. Journ. Med. Sc., n. 189, pag. 766-778.

SHELDON J. H. *Diabetes insipidus occurring in case of Lymphatic leukemia of aleukemic type.* Lancet, 489-490, III, maggio 1927.

SNOWBALL L. A. H. *Menière disease with leukemia.* Brit. Med. Journ., 28 nov. 1931, p. 989.

SPANGENBERG J. J. *Leucemia linfogena acuta; iniciacion visceral poco frecuente presentando ademas una diplegia facial y la paralisis del motor ocular externo izquierdo.* Prensa Medica Argentina, 20 agosto 1928, pag. 329-334.

TAPIE et CASSAR. *Sur deux cas de leucémie myeloïde avec complications nerveuses.* Arch. des Mal. du Coeur, des Vaisseaux et du Sang, 1919, n. 5.

TRÖMNER und WOHLWILL. *Ueber Erkrankungen des Nervensystems insbesondere des Hirnnerven bei Leukämie.* Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde, Bd. I, 1827, p. 232-259.

ID., ID. *Peripherische Nervenerkrankung bei Leukämie.* Zentralblatt f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie, 8 ott. 1927, pag. 996-998.

WINKLER W. *Ueber neurologische Symptome bei Leukämie mit einem Beitrag zur symptomatische Aleukie.* Zeitsch. f. die ges. Neur. und Psych , 1931, pag. 385-396.

II.

Clinica Medica della R. Università di Siena
Direttore: Prof. E. Greppi

Recenti sviluppi della prova del galattosio per la diagnostica funzionale del fegato.

Dott. Bruno Della Maggiore

Sono passati trenta anni da che Bauer introdusse l'uso del galattosio nella diagnostica funzionale del fegato. Da allora le ricerche che sono state fatte sopra questo monosaccaride hanno raggiunto un numero ragguardevole (mi riferisco sempre al suo uso a scopo diagnostico) e non è privo di interesse il portare uno sguardo di insieme sul vasto materiale per vedere quanto se ne può concludere anche in base ad un contributo personale non indifferente.

Per semplicità di esposizione è meglio dividere in paragrafi la trattazione dell'argomento, secondo gli aspetti che corrispondono alle ricerche più recenti. Dirò quindi:

a) dell'uso del galattosio somministrato per os nelle varie epatopatie (pr. di Bauer classica);

b) dell'uso del galattosio somm. per os in altre sindromi morbose;

c) delle modificazioni che furono fatte alla tecnica originale della pr. di Bauer: osservazione delle curve glicemiche e galattosemiche;

d) somministrazione endovenosa dello zucchero;

e) dirò, sia pure brevemente, del fenomeno soglia renale per il galattosio;

f) e del fenomeno di Weltmann (somm. di glucosio + galattosio) per il valore diagnostico che si è voluto attribuirgli.

a) L'uso del galattosio fu introdotto come prova di funzionalità epatica da Bauer; la tecnica originale consisteva nella somministrazione per os a digiuno di 40 gr. di questo zucchero sciolto in acqua, caffè o the a temperatura ambiente, e nel dosare poi lo zucchero eliminato raccogliendo le urine in frazioni di sei ore. L'esito della prova era da considerarsi negativo se l'eliminazione non raggiungeva gr. 1,5, dubbio se l'eliminazione si manteneva fra gr. 1,5 e 3, positivo se l'eliminazione sorpassava i tre grammi (Bauer: Die Galaktoseprobe, 1906).

Queste cifre limite sono state poi un po' modificate dai vari autori; io ritengo (anche in base ad una personale sufficiente esperienza) che lo schema di Bauer si possa utilmente mantenere.

Bisogna dire che con l'introduzione di questa prova l'autore ebbe di mira la possibilità di fare una diagnosi precoce di cirrosi epatica atrofica e che successivamente l'uso fu presto esteso a tutto il campo delle affezioni nelle quali possa sospettarsi un minus della funzionalità epatica nel senso più vasto della parola, oppure disturbi della glicoregolazione o altri metabolismi alterati (m. di Basedow, anemie primitive, ittero emolitico, ecc.).

Nelle affezioni epatiche con ittero i risultati sono i seguenti:

1) ittero epatocellulare ed epatocolangitico nel periodo di stato dell'ittero: prova quasi costantemente positiva;

2) ittero da ostacolo meccanico: prova negativa nei primi giorni, prova positiva successivamente se l'ostacolo ed il conseguente ittero permangono.

Nelle altre affezioni epatiche nelle quali l'ittero è un sintomo meno predominante fino talvolta a mancare, l'esito della prova di Bauer è il seguente:

1) Nella cirrosi epatica atrofica il risultato è con notevole costanza positivo: non è tuttavia eccezionale il riscontrare esito negativo della prova stessa; ciò si manifesta in maniera maggiore (percentuale sempre abbastanza bassa) proprio negli stadi avanzati della malattia. Di questo fatto, che la prova sia a volte negativa in un ammalato di cirrosi in stadio ascitico mentre invece essa era stata positiva nel periodo preascitico, non si può ricercare la causa nel passaggio di galattosio nell'ascite poichè esso si verifica effettivamente ma è di entità così poco notevole che non si può tenere in considerazione (Della Maggiore). Qualche volta il fenomeno può essere attribuito ad un assorbimento meno rapido dello zucchero per minorazione anatomo-funzionale del canale intestinale concomitante all'alterazione epatica.

2) In altre affezioni diffuse croniche dell'organo meno frequenti (tubercolosi, lue, cirrosi pigmentaria, cirrosi biliare, cirrosi ipertrofica, ecc. ecc.) la prova di Bauer è stata applicata in numero insufficiente di volte perchè si possa seriamente cercare di trarre delle conclusioni; se io dovessi dire la mia impressione direi che dall'insieme delle ricerche fatte sporadicamente in queste forme morbose si può concludere che l'esito della prova dipende anche qui dallo stato anatomico e funzionale delle cellule epatiche.

3) Nelle lesioni circoscritte del fegato la prova del galattosio è sempre negativa.

In base ai risultati man mano esposti mi pare di poter dire che il comportamento della prova del galattosio nelle epatopatie è aderente al substrato anatomo-funzionale della malattia nel senso che la prova è positiva se vi sono lesioni parenchimali diffuse (e vorrei anche dire non compensate) del viscere.

b) Oltre che nelle epatopatie propriamente dette la prova del galattosio è stata sperimentata anche in altre affezioni, quali specialmente l'a. p. progressiva, l'ittero emolitico costituzionale ed alcune disendocrinie, in primo luogo m. di Basedow. Nell'ittero emolitico costituzionale e nell'a. perniciosa la prova di Bauer ha dato sempre esito negativo.

Secondo Battistini se noi somministriamo per os ad un soggetto affetto da a. perniciosa in fase attiva una certa quantità di galattosio, ad es. 40 gr. come nella prova di Bauer, detto zucchero non compare nel sangue; invece si ha galattosemia da somministrazione orale di detto monosaccaride allor-

chè la forma morbosa è curata efficacemente od è in un periodo di remissione spontanea.

Il fatto però è ben lontano dall'essere costante avendolo io, ad esempio, riscontrato nelle mie ricerche una sola volta su nove.

Invece nel morbo di Basedow la prova di Bauer è spessissimo positiva anche senza che siano altrimenti dimostrate lesioni del fegato: questo comportamento non contraddice al valore della prova del galattosio se noi ci richiamiamo alle modificazioni anatomiche fini che, secondo recentissime ricerche, in questo viscere come in altri conseguono allo stato di tireotossiemia (Rössle).

Le conclusioni sopradette si riferiscono all'esito della prova del galattosio definito secondo la quantità di zucchero che viene eliminato attraverso le urine. Si deve dire che in genere si è considerato come galattosio tutto lo zucchero che viene eliminato dopo somministrazione per bocca di detto monosaccaride.

Personalmente nelle mie esperienze mi sono servito, per l'identificazione ed il dosaggio del galattosio nelle urine, tutte le volte che lo ho ritenuto opportuno, della seguente metodica che è molto semplice:

Dopo aver fatto il dosaggio polarimetrico o chimico dello zucchero su tutte le urine che avevano data positiva la reazione di Fehling, per conoscere se c'era galattosio e quanto ce ne era, ho preso una piccola parte di queste urine e le ho diluite fino ad una probabile concentrazione zuccherina di 1-2 ‰, dopo di che ho trattato il nuovo liquido come fosse sangue (aggiungendovi, cioè, tutti i reattivi e facendovi tutte le manipolazioni che sono necessarie per la determinazione della glicemia e della galattosemia) determinandovi (tecnica Folin-Wu) lo zucchero totale e lo zucchero non fermentescibile dal Saccaromices Cerevisiae. Con un semplice calcolo si risale poi al quantum di galattosio contenuto nell'urina (Della Maggiore).

Si abbia, ad esempio, una certa quantità di urina nella quale lo zucchero è in concentrazione 20 ‰ e lo zucchero totale eliminato sia gr. 5; si diluisce a 1/10 e poi sopra un campione di questo si determina lo zucchero totale — = a — (1 cc. di liquido + cc. acqua + 1 cc. NaOH N/2 + 1 cc. solfato Zn 10 %; si filtra e sul filtrato si determina lo zucchero come se si trattasse di una glicemia secondo Felin-Wu); sopra un altro campione dello stesso liquido si determina lo zucchero non fermentescibile dal Saccaromices Cerevisiae — = b — (1 cc. liquido + 7 cc. sospensione al 10 % lievito di birra lavato + 1 cc. NaOH N/2 + 1 cc. solfato Zn al 10 %; si filtra e si determina lo zucchero come si è fatto sul precedente filtrato).

Dividendo *b* per *a* si ha un numero che moltiplicato per la quantità di zucchero eliminato dà in grammi di galattosio delle urine esaminate. Se come si è detto lo zucchero eliminato era gr. 5 e *a* è = 2, *b* può essere 2 o un altro numero inferiore, ad es. 0,5. Se *a* e *b* sono uguali a 2, $b/a = 1$; 5 per 1 = 5; se $a = 2$ e $b = 0{,}5$ si ha che $b/a = 0{,}25$ e il galattosio è 5 per 0,25 cioè gr. 1,25.

Che il metodo funzioni bene è dimostrato da ricerche che per controllo io ho fatto; da esse è risultato che in urine di diabetico opportunamente trattate (vedi tecnica sopra esposta) non si trovano sostanze che riducono i sali di rame nei reattivi di Folin-Wu per la glicemia.

Il vantaggio della diluizione dell'urina oltre che nel render possibile l'utilizzazione del metodo di Folin-Wu per la determinazione che ci interessa, risiede nel fatto che il pH della soluzione zuccherina viene così ad essere molto vicino a quello dell'acqua rendendo possibile l'azione del lievito di birra che invece viene inibita dai valori bassi del pH stesso (urine acide).

c) In tempi successivi, nella tecnica dell'esecuzione di questa prova si cominciò a seguire da vicino gli spostamenti della glicemia (Noah) e del tutto recentemente anche quelli della galattosemia (Bloch, Bokkel).

Per lo studio delle variazioni glicemiche la maggioranza degli AA. si è servita della tecnica di Folin-Wu mentre per la galattosemia (valore molto meno studiato) ci si è serviti della metodica di Battistini, Cossu ed Herlitzka, tecnica alla quale io ho apportato qualche modificazione.

Più di recente ancora (1936) ho reso nota una tecnica per la *determinazione micrometrica del galattosio nel sangue*, venendo così a rendere accessibili anche per la galattosemia i vantaggi che il micrometodo di Bang presenta sugli altri metodi di determinazioni glicemche.

In breve tale tecnica può essere così riassunta: si preleva con cartina una certa quantità di sangue dal polpastrello e si pesa; dopo di che si lascia cadere in un provettone nel quale sono cc. 7,5 di acqua distillata, e vi si lascia: in tal modo il sangue passa tutto in soluzione. Si aggiunge allora sospensione di lievito di birra al 4 % in quantità di 5 cc.; dopo che la mescolanza ha preso un colore cioccolato chiaro si aggiungono 5 goccie di NaOH N/2 e 5 goccie di soluzione solfato Zn al 10 %; si agita e si filtra per carta depurata; si lava il filtro con acqua distillata e sul filtrato si procede come per una comune glicemia secondo Bang.

Poichè le oscillazioni zuccheremiche non hanno niente di caratteristico in queste affezioni morbose, e poichè esse sono molto diverse fra ammalati della stessa forma morbosa risentendo troppo dell'equilibrio biochimico e neuroumorale del soggetto, si può dire che lo studio della reazione glicemica a questo stimolo (somministrazione orale di galattosio) ci fa meglio conoscere l'ammalato ma non aggiunge nè toglie niente al valore dell'esito della prova del galattosio considerata secondo la tecnica di Bauer ed io stesso ritengo che sia all'entità della galattosuria che si deve dare valore decisivo.

Non si può dimenticare che si è voluto attribuire valore di affinamento della prova di Bauer allo studio della galattosemia contemporaneo alla glicemia (Radhakrishna, Kösterlitz, Bokkel). In una numerosa serie di esperienze ho dimostrato che non solo la curva glicemica e quella galattosemica (dopo somministrazione orale di galattosio) sono parallele nella grandissima maggioranza dei casi — senza distinzione di comportamento fra normali e non normali — ma che *gli spostamenti della glicemia totale sono dovuti quantitativamente ai valori di galattosemia verificati sugli stessi campioni di sangue.*

In questa maniera era anche dimostrato che l'iperglicemia da somministrazione orale di zuccheri è dovuta allo zucchero assorbito e circolante nel sangue in più dello zucchero ematico normale.

d) È stata utilizzata ai fini della diagnostica funzionale del fegato la somministrazione endovenosa del galattosio. Pollak per primo ha fatto questa ricerca (1931), a lui hanno fatto seguito Jankelson e Lerner (1934), Crosetti e Della Maggiore (1935).

Questi AA. nelle loro ricerche hanno seguito concetti un po' diversi: Pollak somministrava 8 gr. di zucchero e seguiva poi le variazioni glicemiche ogni 15'; in questo modo avrebbe potuto differenziare l'ittero da ostacolo meccanico da quello epatocellulare perchè le curve dopo somministrazione di galattosio sarebbero state più alte e di minore durata nell'ittero da ostacolo e più basse e di maggiore durata nell'ittero da lesione cellulare. Queste ricerche controllate da altri autori non sono state confermate nei risultati. Jankelson e Lerner somministravano 25 gr. di zucchero e seguivano la galattosemia ogni 30' per due ore. Il galattosio sarebbe rimasto in circolo più a lungo nei sog-

getti con lesione della cellula epatica rispetto ai soggetti nei quali tale lesione non era presente (esperienze fatte tutte sopra itterici).

Crosetti e Della Maggiore studiarono prima le modificazioni della glicemia che susseguono all'iniezione di 2 gr. di galattosio, ottenendo risultati che per imperniarsi su variazioni spesso modeste e difficili da sorprendere rispetto a quanto accade nel normale non si raccomandavano in modo particolare allo sperimentatore.

Successivamente essi passarono a somministrare, sempre per via endovenosa, 10 gr. di galattosio su 65 Kgr. di peso corporeo, osservando l'entità della eliminazione urinaria dello zucchero: questa volta i risultati furono più solidi nel senso che sperimentando su sedici normali si ebbe eliminazione di zucchero per le urine che oscillava fra gr. 1,10 e 1,8 mentre nei soggetti con minus funzionale del fegato l'eliminazione fu maggiore — in genere oltre i gr. 2,5 — non solo ma dividendo la quantità di zucchero iniettato per la quantità di zucchero eliminato si ottiene un indice I/E che nel normale è al di sopra di 5,5 mentre negli epatici scende al di sotto di 3.

e) Poichè si definisce l'esito della prova del galattosio (sia dopo somministrazione orale che endovenosa) soprattutto ed essenzialmente in base all'entità della eliminazione urinaria dello zucchero, è logico domandarci se esista una *soglia renale* per questo zucchero (essendo stata denegata da alcuni sperimentatori) ed in caso affermativo quale essa sia.

Mi sembra di aver dimostrato la sua esistenza in ricerche nelle quali dosando con metodi elettivi questo zucchero nel sangue ne ho trovato anche in concentrazione notevole — oltre 0,75 ‰ — senza aver traccia di riduzione al Fehling nelle urine.

Viene qui spontanea la domanda se il galattosio di fronte al fenomeno « soglia » si comporti come zucchero che si somma al glucosio preesistente (essendo in questo caso il fenomeno eliminazione dovuto al valore totale dei due zuccheri sommati) e invece come una sostanza con una sua soglia indipendente dal valore glucosemico: in questo caso il valore soglia del galattosio sarebbe notevolmente più basso dovendosi sottrarre il valore glucosemico al valore zuccheremico totale soglia per il galattosio.

L'ipotesi di una soglia per il galattosio non dipendente dal valore ematico del glucosio è indubbiamente seducente per l'analogia che questo fenomeno potrebbe avere con il comportamento delle miscele di gas; ogni gas infatti, in una miscela di altri gas, conserva intatte le sue proprietà fisiche e chimiche; lo stesso potrebbe avvenire per questi zuccheri.

Allo stato attuale della nostra esperienza non si può parlare di una soglia per il solo galattosio poichè tale zucchero non si trova mai in presenza dei fattori del fenomeno soglia che in unione col glucosio, e d'altra parte riesce difficile pensare che nell'organismo questo zucchero non spieghi un'azione sul fenomeno soglia per il galattosio. Ad ogni modo per ora noi non siamo in grado di prendere posizione in questa discussione non potendo studiare il comportamento del rene di fronte al solo galattosio e dobbiamo limitarci a considerare quale soglia per il galattosio il valore soglia da glucosio + galattosio, valore che si aggira fra 1,55 e 1,65 ‰ nel normale, essendo un po' più basso nell'epatopaziente.

f) Si è voluto utilizzare ai fini della diagnostica funzionale del fegato il fenomeno di Weltmann, consistente nel fatto che se si somministra ad un

paziente una certa quantità di galattosio (40 gr. ad es.) si ha eliminazione di un certo valore; se a questo stesso soggetto si somministra la stessa quantità di galattosio più altrettanto glucosio l'eliminazione urinaria si fa decisamente inferiore. Così anche la elevazione glicemica post-assuntiva di zucchero per bocca si fa meno intensa. L'interesse di questo fenomeno risiede nel fatto che esso si verificherebbe solo nei soggetti a fegato normalmente funzionante, mentre non si verificherebbe affatto nei soggetti con deficit funzionale più o meno intenso.

Il fenomeno è stato studiato anche in Italia; del tutto recentemente Della Maggiore e Martinetti nel tentativo di arrivare ad una interpretazione del fenomeno, con somministrazione di zuccheri per os e per vena hanno fatto ricerche sopra un materiale vario composto (oltre che di normali) di un certo numero di cirrotici in stadio ascitico, ed altre epatopatie varie. Orbene proprio in questi soggetti (cirrotici) nei quali tutti gli AA. sono d'accordo nell'ammettere un notevole deficit funzionale del fegato, la reazione è stata positiva nella quasi totalità dei casi venendo così a togliere molto dell'importanza al fattore integrità funzionale ed anatomica del parenchima epatico per il suo verificarsi, il che equivale a dire che il fenomeno di Weltmann non sembra poter avere applicazione a scopo diagnostico nelle affezioni epatiche.

In queste poche pagine ho cercato di sintetizzare quanto è stato fatto in trenta anni di studi sull'uso del galattosio in diagnostica.

Se io domando a me stesso quali sono i progressi che ha ritratti questa prova da tanta messe di lavoro, debbo rispondermi che attualmente conosceremo più da vicino il meccanismo della prova, l'avremo fatta più complicata e la riporteremo magari graficamente in maniera elegante, ma le nostre idee non sono per niente cambiate da quanto ci dissero Bauer per primo sul suo uso per la diagnosi di cirrosi e gli altri AA. (ivi compreso Bauer) che per primi l'applicarono nello studio degli itteri.

Così l'osservazione degli spostamenti glicemici è un utile complemento nello studio della prova, in quanto ci fa conoscere meglio il paziente, ma non ne modifica il risultato; una personalità ancora minore di fronte all'importanza della galattosuria ha lo studio della galattosemia.

Ci si è resi conto che può avere una certa influenza sull'esito della prova il fattore assorbimento, ed in questa maniera può essere considerato un reale progresso la somministrazione per via endovenosa in dose adatta dello zucchero.

Rapidità di assorbimento dello zucchero, funzionalità della cellula epatica, tono del sistema neuro-endocrino, elevazione glicemica e soglia renale sono tutti elementi che aprioristicamente debbono avere importanza nella determinazione dell'esito della prova.

Ma è unicamente dall'insieme armonico funzionale di questi fattori che dipende l'esito della prova stessa e solo l'organismo è capace di realizzare questa sintesi funzionale. Esso con la risposta che ci dà esprime l'equilibrio suo di fronte ai nostri stimoli. E mi pare che sia questo (il saper cioè quale è il possibile equilibrio di un tale organismo di fronte ad un determinato stimolo) ciò che si chiede alla diagnostica funzionale nelle sue varie tecniche di esplorazione: così per quanto concerne l'esito della prova del galattosio è la galattosuria e solo essa che può darci una risposta reale.

Concludendo si può dire che la prova del galattosio esprime molto fedelmente nel suo comportamento lo stato funzionale del parenchima epatico per quanto si riferisce al ricambio dei glucidi; col risultato che la « positività della prova del galattosio, comunque sia praticata — per vena o per os —, sta ad esprimere una minorazione funzionale ed anatomica del fegato (considerato beninteso come parte di un sistema e non come costituente un sistema); può essere un buon affinamento della prova la somministrazione dello zucchero per via endovenosa massime secondo la tecnica di Crosetti-Della Maggiore.

Il fenomeno che in alcuni casi — in netta minoranza — la prova è negativa malgrado le lesioni funzionali altrimenti dimostrate del fegato, non deve essere sopravalutato in maniera da infirmare il reale valore dell'uso del galattosio in diagnostica.

RIASSUNTO.

L'A. in questo lavoro passa in esame, in base anche ad una esperienza personale, quali sono stati gli sviluppi della prova del galattosio dalla tecnica originale di Bauer alla somministrazione endovenosa; fa un accenno altresì al fenomeno « soglia renale » per il galattosio.

Conclude che l'importanza diagnostica preponderante nell'esito della prova è da attribuire all'entità della eliminazione, e che l'esito della prova stessa è condizionato soprattutto dallo stato anatomo-funzionale della cellula epatica.

BIBLIOGRAFIA.

La letteratura che riguarda gli argomenti qui trattati è numerosissima; mi limito a ricordare i lavori di attinenza più stretta con questo mio: in essi si troveranno abbondanti richiami bibliografici.

Battistini. Arch. Scienze Mediche, 1934.
Battistini, Cossu, Herlitzka. Biochem. Zeit., 1933.
Bauer. Wien. Med. Woch., 1906.
Crosetti e Della Maggiore. Arch. Fisiopat. Clin. Ricambio, 1935, 4.
Della Maggiore. Ibid., 1935, 3.
Id Ibid., 1936, 2.
Id. Ibid., 1936, 3.
Id. Diagnost. Tecn. di Laboratorio, 1936, 4.
Jankelson and Lerner. Amer. J. of Digest. Dis. Nutrit., 1934.
Weltmann. Wien. Klin. Woch., 1, 38, 1929.
Id. Ibid., 43, 1930.

III.

Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica
della R. Università di Pavia
Direttore: Prof. L. Villa.

Studi sulla velocità di riassorbimento del tessuto sottocutaneo con riferimento alle condizioni fisiopatologiche dell'apparato circolatorio ed alla influenza, su di questo, di farmaci vari.

Dott. Emilio Gallina
Assistente

Dott. Vincenzo Nicolato
Interno

SOMMARIO.

INTRODUZIONE

Lo studio del potere di riassorbimento del sottocutaneo ha assunto in questi ultimi anni un'importanza notevole in quanto si è riconosciuto che tale tessuto è dotato di un'attività propria, in rapporto alle condizioni del circolo locale e generale, allo stato funzionale delle ghiandole endocrine, e allo stato locale della cute.

Numerosi furono i metodi ideati per lo studio di questo importante capitolo della fisiologia, ma spesso poco appropriati perchè basati su una tecnica semplicista e poco rigorosa, talvolta i risultati erano falsati per l'interferenza di altri fattori i quali indubbiamente rendevano incerti i valori delle prove.

Crediamo esuli dai limiti che ci siamo imposti, l'accennare i varî metodi e farne la critica; basti solo affermare che il metodo proposto da Donath e Tanne e da noi adottato appare secondo opinione di molti il migliore per precisione, facilità di tecnica e di interpretazione dei risultati.

*
* *

Il metodo originale consiste brevemente in ciò: 1 cc. di soluzione all'1 % di uranina (fluorescina) viene iniettato nel sottocutaneo della faccia

dorsale del 3° inferiore dell'avambraccio; si preleva poi dalla vena della piega del gomito dello stesso lato mediante siringa un campione di sangue prima dell'iniezione, altri, (di circa 2 cmc.) vengono prelevati a 1, a 2 e a 5 minuti dall'iniezione.

Centrifugando i campioni di sangue, si osserva il tempo di prima comparsa della fluorescenza nel siero, indice della velocità di riassorbimento del sottocutaneo.

Questo sistema di prova offre un duplice vantaggio:

1) l'uranina, anche in fortissima diluizione, conferisce al siero di sangue una netta fluorescenza rendendo evidentissimo il rilievo della prima sua comparsa nel circolo refluo;

2) eseguendo i prelievi di sangue dalla vena dello stesso arto, si evita l'interferenza della fissazione del colorante da parte del sistema reticolo-endoteliale di tutto l'organismo, limitandola solo a quella breve zona dell'arto su cui si eseguisce la prova. La prova di D. e T. è dunque la tecnica più diretta e semplice per saggiare gli scambi di liquidi aventi luogo nel sottocutaneo.

Si può soltanto obbiettare che le modalità di scambi possono in uno stesso organismo differire da zona a zona della superficie cutanea e quanto avviene in una parte non potersi a rigore generalizzare a tutto il sottocutaneo e ad altri tessuti. Tuttavia, tenuto conto di ciò, le modalità del riassorbimento sottocutaneo anche se studiate in un limitato punto, hanno sempre un riferimento a condizioni generali dell'organismo, possono variare per condizioni inerenti a questo e possono anche essere fatte artificialmente variare in diverse maniere. Le ricerche di Donath e Tanne sono state riprese da Elias e Goldstein i quali hanno orientato le loro, verso lo studio dei fenomeni del riassorbimento degli edemi nei cardiopatici.

Gli stessi AA., poi, hanno modificato la tecnica di D. e T. nel senso di eseguire due prelievi in più di sangue, ferme restando tutte le altre modalità, così che i prelievi venivano fatti nel seguente ordine: prima dell'iniezione, dopo 0'30", dopo 1', 2', 3', 5'.

Elias e Goldstein, eseguendo numerose prove sopratutto nel campo della patologia cardiaca, hanno notato che:

a) In soggetti normali a riposo:

1) ad arti orizzontali, nella maggior parte dei casi, si ha comparsa di uranina in circolo dopo 3', in alcuni dopo 2', in altri dopo 5'. Gli AA. non hanno mai iniziato le ricerche prima di 1'. Riguardo all'età, essi non hanno potuto stabilire un comportamento speciale della rapidità di trasporto del liquido, in rapporto a questo fattore;

2) a braccio alzato, il passaggio dal tessuto nella vena, nel maggior numero dei casi avviene più tardi e meno intensamente che a braccio abbassato.

b) Per influenze di ordine fisico:

1) dopo vasodilatazione con bagno caldo del braccio, si ha un ritardo od almeno una diminuzione nei confronti di quanto avviene con bagno freddo;

2) per vasodilatazione con anidride carbonica, ritardo e diminuzione nel maggior numero dei casi.

c) In condizioni patologiche, questi AA. si sono occupati dello studio della stasi nei cardiopatici.

Stabilta come media normale, la comparsa nella vena della sostanza iniettata nei tessuti del braccio dopo 3', essi hanno trovato:

1) nei vizi mitralici con compenso del cuore destro, un anticipo notevole, per la stenosi e la insufficienza della mitrale; in fase di scompenso, nella stenosi mitralica pura un trasporto migliore che nella norma; nell'insufficienza, invece trasporto della materia colorante più ritardato;

2) nei vizi aortici: nell'insufficienza compensata risultati intorno alla norma, e negli stati di scompenso tendenza al ritardo, meno spiccata che nell'insufficienza mitralica scompensata;

3) nelle cardiopatie, infine, senza vizi valvolari di varia natura e decorso, i tempi di comparsa erano abitualmente ritardati.

Complessivamente questi AA. deducono che negli stati di scompenso, specie nei vizi combinati, le condizioni di trasporto quantitativo della sostanza colorante si svolgono nel modo meno soddisfacente, e che le condizioni peggiori sono realizzate da malattie del circolo, senza vizi valvolari, sia compensate che in scompenso.

Altre ricerche furono eseguite in questo stesso Istituto di Patologia Medica dallo Schneider, il quale ha usato la tecnica di Elias e Goldstein con la sola variante di praticare l'iniezione di uranina sulla faccia flessoria del terzo inferiore dell'avambraccio.

In un primo gruppo di ricerche l'A. ha investigato il comportamento della prova nel normale rilevando che in simili condizioni, il tempo di prima comparsa è comunemente fra i 2' e 3', non eccezionalmente persino dopo 0'30".

Nei cardiopatici ha pure rilevato numerose variazioni, che in linea di massima sono coerenti con quelle riscontrate da Elias e Goldstein.

Difatti lo Schneider ha osservato che nei vizi mitralici, la comparsa in circolo della sostanza fluorescente avviene con un anticipo notevole rispetto al normale e ciò succede tanto in malati compensati che scompensati.

Nell'insufficienza aortica compensata si avvicina il comportamento a quello normale; nello stadio di scompenso, il riassorbimento è invece lento e ritardato. Nelle miocarditi il comportamento è assai caratteristico, cioè ritardo sul normale in rapporto della gravità degli edemi.

Nelle ipertensioni, l'A. ha osservato in alcuni individui un leggero ritardo, in altri un tempo normale ed in altri ancora un aumento della comparsa dell'uranina nel sangue.

In un'altra serie di ricerche, l'A. ha ricercato l'azione « locale » di una lunga serie di sostanze mescolate con la soluzione di uranina all'atto della iniezione, ed è venuto alle seguenti conclusioni:

1) Delle sostanze ormoniche, i preparati tiroidei hanno provocato forte anticipo nella comparsa dell'uranina, con un apporto quantitativo anche notevolmente aumentato.

Gli ormoni ipofisari hanno provocato: quelli del lobo posteriore, ipofisina Hoechst (estratto totale) e Tonephin (frazione), un ritardo del passaggio dell'uranina ed una diminuzione quantitativa; quelli del lobo anteriore (Prolan) un anticipo ed un aumento quantitativo. L'adrenalina ha provocato

un ritardo ed una diminuzione quantitativa. La caffeina ha provocato un ritardo nel tempo di comparsa dell'uranina.

L'efetonina invece ha dato un anticipo.

Delle sostanze ad azione vasodilatatrice: l'acetilcolina Roche, il cloridrato di colina, l'istamina, l'etere hanno dato un anticipo ed aumento della sostanza colorante in circolo.

Il Gynergen ha provocato un lieve anticipo, ma una diminuzione di quantità di uranina nel sangue.

Le sostanze cristalloidi: urea, glucosio, hanno provocato ritardo.

Lo Schneider è venuto alla conclusione di massima, conforme ad una previsione teorica, che le sostanze ad azione vasodilatatrice, che aumentano la permeabilità della parete capillare, favoriscono l'assorbimento dell'uranina in circolo, mentre tutte le sostanze ad attività vasocostrittrice, che si accompagna a diminuita permeabilità capillare, ostacolano l'assorbimento della sostanza.

CONTRIBUTO PERSONALE.

Nell'eseguire le nostre ricerche, abbiamo seguito il metodo di D. e T. con le modificazioni apportate da Elias-Goldstein e recentemente da Casazza.

Esponiamo in breve la tecnica da noi eseguita:

In ammalato apiretico, a digiuno e in perfetto riposo si preleva dalla vena cefalica della piega del gomito 2 cc. di sangue mediante un ago grosso e corto con mandrino perfettamente calibrato e accuratamente paraffinato, facendo una brevissima stasi.

Si innesta il mandrino, stando sempre in sito l'ago. Tolto il laccio da qualche minuto, si eseguisce la iniezione di uranina al 3° inferiore della faccia flessoria dell'avambraccio, a circa 10 cm. dalla piega del polso. L'uranina viene iniettata nello spessore del sottocutaneo avendo cura di non ferire alcuna vena per evitare così un passaggio diretto in circolo della sostanza. Il braccio del paziente è tenuto lungo il margine del letto a livello del corpo, allo scopo di non modificare in alcun modo il normale circolo del sangue.

Abbiamo pure leggermente aumentato i tempi del deflusso del sangue, portandoli da 5″, come avevano proposto D. e T., a 10″-15″ e ciò perchè abbiamo riscontrato che senza l'applicazione del laccio ben difficilmente si riesce ad ottenere in soli 5″ i 2 cc. di sangue necessari per la prova. Tenendo quindi conto dei 15″ trascorsi fra l'inizio e la fine di ogni singolo prelievo di sangue i tempi massimi di prelievo si seguono col seguente ordine: 0′,45″, 1′,15″, 2′,15″, 3′,15″, 4′,15″, 5′,15″.

Abbiamo cercato pure di offrire un dato quantitativo della comparsa della fluorescenza da uranina nel siero immediatamente centrifugato. Pertanto con i segni ± abbiamo inteso esprimere il giudizio di un'incertezza di comparsa, quantunque si manifestasse una certa fluorescenza; col segno + che la fluorescenza era bene apprezzabile; coi segni ++ una fluorescenza netta; coi segni +++ intensa.

Le nostre prove sono state eseguite su individui sani, su cardiopatici, su ipertesi, su degenti affetti da altre malattie. Abbiamo pure sperimentato le variazioni della velocità di assorbimento, in rapporto al tempo di comparsa della fluorescenza da uranina in seguito all'iniezione di sostanze varie ad

azione specialmente vasomotoria. Questo secondo gruppo di esperimenti venne praticato, nella gran maggioranza dei casi, su individui con circolo normale e in pochi casi anche sui cardiopatici.

A differenza dello Schneider, che iniettava la sostanza insieme all'uranina, ricercandone quindi l'azione locale si è da noi ricercata l'azione generale iniettando nello spessore dei muscoli glutei; appena comparivano manifestazioni cliniche obbiettive o soggettive dell'azione della sostanza iniettata si prendevano i dati del polso e della pressione, precedentemente registrati anche prima dell'iniezione, e subito dopo si procedeva alla prova di D. e T.

Se la sostanza non dava manifestazioni cliniche apprezzabili si eseguiva la prova suddetta appena trascorsi 15' dall'iniezione della sostanza di cui si voleva ricercare l'eventuale azione sulla velocità di riassorbimento del sottocutaneo.

Nelle pagine seguenti cercheremo di esporre, riferendoci alle tabelle contenute nel testo, i risultati ottenuti traendone le relative conclusioni.

PARTE I.

In una casistica di 28 individui con condizioni di circolo normali, abbiamo trovato, come conferma la tab. n. 1, che la fluorescenza da uranina è comparsa dopo 0',30'' in un solo caso in quantità ben apprezzabile (n. 28), in altri tre si è avuta incerta (bisogna notare che uno di questi tre (n. 7) presentava il fenomeno anche nel siero della provetta di controllo, prima cioè dell'iniezione di uranina). La fluorescenza è comparsa dopo 1' in quattro casi. Dopo 2' in undici casi. Dopo 3', in quattro soli soggetti. Dopo 4' in un sol caso (n. 23). Dopo 5' pure in un caso (n. 5). In tre soggetti nessuna comparsa dopo 5', neppure in una seconda prova di controllo. (N. 19, 20, 21).

Considerando brevemente questi risultati, due sono le conclusioni che possiamo subito dedurre. Nella maggioranza dei casi l'assorbimento è avvenuto prima dei 3' (valori trovati da D. e T. e da Elias e Goldstein). I valori ottenuti da noi concordano con quelli di Schneider e Casazza, in quanto il primo rilevò avvenire il tempo di prima comparsa fra 2' e 3', il secondo lo vide *frequentemente dopo* 30''-1', *spesso dopo* 1',30'' ed anche 2'.

Noi abbiamo riscontrato che l'assorbimento avviene con una certa frequenza dopo 2' e ciò risulta dall'aver ottenuto questo valore undici volte su 28 casi. Negli altri restanti casi la comparsa della fluorescenza è avvenuta in tempi variabilissimi, da 0',30'' fino alla mancata comparsa dopo 5', ad onta di una evidente normalità del sistema circolatorio.

In secondo luogo, facciamo notare che i valori ottenuti in una prima prova furono quasi costantemente confermati in una seconda prova (v. Tabelle: individui normali, fanciulli, ipertesi). Questi fatti dimostrano che il valore dell'assorbimento è una *costante individuale*, che certamente è in rapporto con un particolare stato funzionale dei capillari del sottocutaneo, variabile da soggetto a soggetto secondo alcuni gruppi di individui, e in relazione a vari fattori di ordine generale e locale fra loro interdipendenti, nè tutti connessi soltanto allo stato del sistema circolatorio.

Passando ora a trattare delle esperienze fatte sui cardiopatici, si deve premettere che nei casi in cui si fece un secondo esperimento a distanza di tempo dal primo, le condizioni cardiache e del circolo generale erano note-

volmente migliorate per effetto della terapia e della degenza. Crediamo necessaria questa premessa, perchè dall'esame delle tabelle nei casi in cui la prova fu ripetuta, risulta che il tempo di assorbimento è costantemente ritardato; di questo risultato, diremo più ampiamente in seguito. Su 25 casi (tabella n. II) abbiamo trovato in 7, comparsa della fluorescenza dopo 0',30", di questi, però, due in forma incerta (±). In 7 casi comparsa dopo 1' dei quali in uno soltanto in maniera incerta. Come si vede, facendo il confronto cogli individui sani troviamo in generale, ed *in percentuale abbastanza netta un anticipo nei cardiopatici.*

Se consideriamo le singole cardiopatie, dobbiamo constatare che le miocarditi in scompenso assoluto dànno risultati poco chiari, difatti su 6 casi, in due si è avuta comparsa dopo 2' (n. 1 e 2), in uno (n. 13) dopo 1', in due dopo 0',30" (n. 18-21), in uno dopo 3' (n. 20).

Le miocarditi compensate (due casi) hanno dato una (n. 12) comparsa dopo 5', l'altra (n. 6) dopo 4'; quindi entrambe netto ritardo.

Venendo ora a considerare i diversi vizi cardiaci troviamo che su 10 casi di vizi mitralici in uno soltanto, una insufficienza compensata (n. 3), abbiamo avuto comparsa dopo 3', in tutti gli altri, compresi i vizi combinati mitro-aortici abbiamo avuto una comparsa dopo 2' o ancor prima; e precisamente: nella insufficienza mitralica compensata (n. 7, 16, 19) si è avuta comparsa rispettivamente dopo 1', però in maniera un po' incerta, dopo 1' nel secondo, e nel terzo dopo 2' con reazione poco chiara. Nell'unico caso di stenosi mitralica compensata (n. 8) si è avuta comparsa dopo 0',30". In un caso di doppio vizio mitralico (n. 4) la si è osservata dopo 1', in due di insufficienza mitro-aortico scompensata si è avuto: in un caso un tempo di comparsa di 1' (n. 11), nell'altro (n. 24) comparsa incerta dopo 0',30", netta dopo 1'.

In 5 casi d'insufficienza aortica si è osservato: in tre (n. 14, 22, 25) comparsa dopo 2', in uno (n. 10) dopo 1', in un altro (n. 9) dopo 3'.

Su 10 casi di soggetti ipertesi nei quali fu eseguita la prova di D. e T. dobbiamo notare in linea generale una tendenza al ritardo del tempo di comparsa (v. tabella n. III). Difatti si ebbe reazione positiva in 5 casi dopo 2', in uno dopo 3' (n. 4), in uno (n. 8) dopo 5'. Bisogna notare che in questo ultimo soggetto venne ripetuta la prova qualche giorno dopo, quando l'individuo aveva ingerito abbondante trinitrina, la quale aveva portato ad un notevole rallentamento del polso da 98 a 60 pulsazioni per minuto primo, e ad una forte depressione arteriosa da 140/80 a 100/70. In questa seconda prova non si ebbe comparsa della fluorescenza neppure dopo 5'. Nei rimanenti tre casi (3, 5, 10), la reazione fu negativa in tutte e 6 le provette. In tre soggetti, in cui le prove, essendo la 1ª negativa o ritardata, vennero ripetute a scopo di controllo, si ebbe netta conferma dei dati della prima esperienza in due casi (n. 2, 10), nel 3° caso (8) il ritardo risultò ancora più spiccato.

Durante il corso degli esperimenti, abbiamo notato che nei fanciulli si aveva costantemente un netto anticipo del tempo di comparsa; pertanto, credemmo opportuno raccogliere in un'apposita tabella (n. IV) i 6 casi da noi studiati. Dalla consultazione della tabella suddetta, risulta che in 4 su 6 casi si ebbe comparsa dopo soli 0',30", in due dopo 1'. Resta ancora da notare che in uno di questi due ultimi (n. 2) nella prima prova si ebbe comparsa incerta dopo 0',30" e nella successiva di controllo, bene apprezzabile

dopo 1' mentre il siero della provetta corrispondente al tempo di prelievo di 0',30'' era perfettamente chiaro e trasparente. Abbiamo creduto opportuno includere nella tab. n. 4 anche una bambina (n. 6) sebbene fosse affetta da stenosi mitralica, insufficienza aortica, pericardite sierosa (pancardite reumatica), in scompenso totale, tanto che venne a morte due giorni dopo la prova, perchè forse oltre alle condizioni cardiache circolatorie è entrato in gioco, nel determinare il forte anticipo del tempo di comparsa, anche il fattore età (anni 10). Gli altri fanciulli avevano invece circolo perfettamente normale.

Sempre per quanto riguarda il fattore età, notiamo che nei nostri casi aventi età avanzata, il riassorbimento è risultato di massima normale e con tendenza al ritardo. Tuttavia un confronto non può essere stabilito nei riguardi di quanto avviene nell'età giovanile perchè nei nostri casi senili coesistevano condizioni dell'apparato circolatorio adatte per se stesse a modificare sensibilmente la prova.

Abbiamo avuto pure la possibilità di eseguire la prova su ammalati di forme morbose (tabella n. V). In due casi di diabete giovanile abbiamo trovato risultati discordi: in uno, (n. 1) nessuna comparsa in una prima prova, ripetuto l'esperimento a condizioni generali migliorate per la terapia insulinica e il regime dietetico appropriato si ebbe una comparsa netta dopo 4'. Nell'altro caso di diabete, (n. 2) si ebbe comparsa dopo 2'. Altrettanto possiamo dire di due casi di morbo di Basedow, dei quali in uno si è avuto anticipo (n. 3) e nell'altro ritardo (n. 4), essendo comparsa la fluorescenza rispettivamente dopo 1' e dopo 5'. In un soggetto affetto da cirrosi epatica (n. 5) con enorme ascite, ed in un caso di nefrite cronica da saturnismo in un pittore (n. 6) i risultati furono normali. Infine, in un malato di tubercolosi miliare, l'unico paziente sul quale venne praticata la prova in stato febbrile (38°,5) si è avuto forte anticipo, comparsa dopo 0',30''.

PARTE II.

Venendo ora a trattare dell'azione dei vari farmaci esperimentati, vediamo l'opportunità di dare qualche ragguaglio per una più facile lettura delle tabelle nelle quali si trova raggruppata la casistica. Ci è sembrato utile, ai fini di una maggior comprensione del fenomeno dell'assorbimento, l'unire ai dati della prova anche quelli del polso e della pressione. Così in ciascuna seconda prova, eseguita dopo la iniezione intramuscolare delle singole sostanze, abbiamo segnato anche i valori del polso e della pressione prima dell'iniezione stessa e nuovamente registrati, sotto l'azione della sostanza, immediatamente prima di accingerci alla prova di D e T.

Passiamo quindi a considerare gli esperimenti fatti coll'*adrenalina* della quale iniettavamo nella massa dei glutei 1 cc. della soluzione all'1 per mille, nei bambini (n. 2, 13) si iniettava una dose minore della stessa soluzione. Ci riferiamo alla tabella n. VI.

Il fatto che più ci colpisce considerando i risultati, è il pressochè uniforme comportamento dell'adrenalina rispetto alla velocità di riassorbimento del tessuto sottocutaneo. Difatti noi troviamo nella *quasi totalità dei casi un sensibile ritardo del tempo di comparsa;* due soli soggetti fanno eccezione (n. 5 e 6), nei quali si è avuto invece netto anticipo.

Considerando poi brevemente le variazioni di polso e pressione, notiamo come l'adrenalina abbia prodotto nella grandissima maggioranza dei casi, aumento di frequenza del polso e della pressione arteriosa. In un solo soggetto si è avuto rallentamento del polso (n. 6) da 70 a 66 pulsazioni per minuto primo; in nessuno diminuzione della pressione arteriosa. Merita un breve cenno il caso n. 6, il quale ha mostrato di fronte all'adrenalina un comportamento sui generis: diminuzione del polso — pressione invariata — anticipo nel tempo di comparsa dell'uranina. In questo caso dobbiamo ammettere, che il soggetto ha reagito all'adrenalina in senso nettamente invertito, rispetto al comportamento nei casi normali e in tal senso si può anche prospettare l'acceleramento della prova di D. e T.

Negli individui trattati con iniezione intraglutea di *caffeina* nella dose di gr. 0,25 abbiamo avuto i seguenti risultati (Tab. n. VII): su 12 soggetti trattati, taluni anche due volte, abbiamo trovato in 8 un anticipo netto, in 3 un ritardo abbastanza sensibile (n. 1, 9, 12). In un solo caso (n. 8) non si è avuta modificazione alcuna nel tempo di comparsa della fluorescenza.

Clinicamente, la caffeina ha sempre dato scarsissimi sintomi soggettivi, malgrado la dose relativamente forte; obbiettivamente si è sempre riscontrato un leggero aumento della frequenza del polso e della pressione arteriosa.

Di questi soggetti trattati, alcuni erano acrdiopatici (n. 1, 3, 5, 9), però. come ben si può constatare, la caffeina rispetto alla sua azione sulla velocità di riassorbimento del tessuto sottocutaneo, si è comportata in essi come nei soggetti a circolo normale.

Gli *estratti ipofisari*: (tab. n. VIII) e cioè l'ipofisina, nella dose di tre unità Voegtlin e il Pituglandol (estratto del lobo posteriore nella dose di 2 cc.) hanno dato risultati contradditori.

L'ipofisina usata nei soggetti n. 9, 10, 11 e nelle esperienze A dei casi 3 e 4, ha dato in 3 e 9 nessun mutamento, in 4 e 10 anticipo, in 11 ritardo.

Il Pituglandol ha prodotto in due casi anticipo (n. 2, 6), in cinque casi (n. 1, 5, 7 e nelle esperienze B dei n. 3, 4) ritardo, in uno (n. 8) nessun effetto.

Per entrambe queste sostanze si è notata una certa azione esercitata sul polso e sulla pressione arteriosa, con generale aumento dei valori di entrambi.

L'*efetonina*, di cui abbiamo usato una fiala da gr. 0,05 per ogni singola prova, ha dato, come risulta nella tab. n. IX, effetti molto chiari negli 8 soggetti trattati. In cinque casi abbiamo notato netto ritardo nel tempo di comparsa, in uno (n. 7) nessuna variazione, negli altri due casi, netto anticipo (n. 1, 2). Facciaco però osservare che il n. 2, il quale in una prima prova aveva presentato anticipo, trattato nuovamente con dose doppia (gr. 0,1 di efetonina) ha mostrato netto ritardo concordando quindi coi risultati degli altri 5 soggetti.

Passando ora a studiare il comportamento delle sostanze di notoria azione vasodilatatrice, riferiamo d'aver trattato pazienti con gr. 0,10 di *acetilcolina*, che veniva iniettata come al solito nello spessore dei glutei. Dallo

studio dei 10 soggetti sperimentati risulta (tab. n. X) che: in 4 prove si è avuto netto anticipo; dei tre casi (4, 5, 7), nei quali s'è avuto ritardo, in due è stato ripetuto l'esperimento e si ebbe: nel n. 4, un ritardo anche nella seconda prova, sebbene di minore entità rispetto la prima, nel n. 5 invece il risultato della prova apparve non attendibile poichè la fluorescenza si mostrò in maniera lieve anche nella prima provetta di controllo.

Nei rimanenti tre esperimenti (1, 7, 9) non abbiamo notato alcuna modificazione prodotta dall'acetilcolina stessa, però nel n. 7 ripetuta la prova si ebbe un netto anticipo, da oltre 5′ a 2′.

Dobbiamo notare che il n. 1, che presentava un tempo di comparsa a 0',30'' nella prima prova, non risentì, come è ovvio, dell'effetto accelerante dell'acetilcolina, e non mostrò neanche una reazione opposta, come si è verificato avvenire in alcuni rari casi sopracitati.
abbassata.

Il polso è stato influenzato nel senso di uno scarso ma pressochè costante rallentamento; la pressione arteriosa è stata in generale sensibilmente

La *pilocarpina* ha dimostrato una più rapida e intensa azione clinica fra tutte le sostanze precedentemente citate. I pazienti, dopo 5′ o 6′ dall'iniezione di gr. 0,10 della sostanza, venivano colti da cefalea gravativa, sudorazione e scialorrea abbondante, e arrossamento del viso.

Abbiamo eseguito (vedi tab. XI) esperimenti soltanto su 7 soggetti diversi sani; non abbiamo creduto opportuno di ripetere ulteriormente le prove sullo stesso individuo perchè la costanza e la chiarezza dei risultati, permettevano un sicuro apprezzamento. Abbiamo trovato in quattro casi netto anticipo, in uno solo ritardo (n. 1), (bisogna però notare che questo soggetto — un bambino di 7 anni — aveva un tempo di comparsa di soli 0′,30″, e la pilocarpina ha portato questo a 1′). Dei due casi in cui non si è verificata alcuna variazione, il n. 7 aveva già un tempo di comparsa breve di 1′ e la pilocarpina non ha mutato questo valore.

La *tiroxina* (v. tab. XIV) farmaco simpatico-tonico, di cui vennero iniettate due fiale da 1 mgr., ha prodotto nella maggioranza dei casi (5 su 6) un ritardo nella velocità di riassorbimento del sottocutaneo; ha, in generale, aumentato la frequenza del ritmo cardiaco e diminuito la pressione arteriosa.

Venendo ora a considerare i risultati ottenuti coll'*istamina* (v. tab. XII), per saggiare l'azione della quale ci siamo serviti di fiale di Imido Roche da 1 cc., abbiamo potuto constatare essere questa la sostanza che ha dato i risultati più brillanti. Scarsa certamente è la casistica (6 soli soggetti), ma non per questo meno significativa. L'azione di questo farmaco è così netta e ben nota a tutti, da non esser necessario far cenno delle manifestazioni cliniche indotte nel soggetto trattato. In tutti e 6 i casi, si è avuto un sensibilissimo anticipo del tempo di comparsa.

Abbiamo eseguito le prove in 4 soggetti, nei quali si aveva in condizioni normali un forte ritardo, altri due presentavano un tempo di comparsa normale. *In tutti e 6 si ebbe un chiaro e netto anticipo* (vedi tab. n. XII).

Abbiamo eseguito ancora, a scopo di orientamento, altre prove con farmaci diversi, approfittando della circostanza che questi venivano sommini-

strati con indicazioni terapeutiche (vedi tab. n. XIII). Il solfato di *atropina* nella dose di 1 mgr. per via intramuscolare ha dato in un caso anticipo, nell'altro ritardo, però entrambi lievi. Il *cloruro di calcio* (10 cc. della soluzione al 10 %, endovena) esperimentato in un caso ha prodotto un netto ritardo; 30 cc. di *soluzione glucosata ipertonica* (endovenosa), hanno provocato invece forte anticipo.

Nell'intendimento di studiare meglio l'azione di queste ultime sostanze, abbiamo esteso le nostre ricerche a un gruppo di 8 individui (v. tab. XIII-*bis*).

Tali ricerche sono state fruttuose nel senso di confermare ancora una volta il valore di una prova non possa acquistare un significato decisivo se non dopo numerose conferme.

Appunto nel nostro caso, le ricerche ulteriori ci portano a concludere che tanto il calcio come il glucosio non hanno sulla velocità di riassorbimento un effetto costante, ma vario a seconda della reattività individuale.

Considerazioni e conclusioni.

Abbiamo già accennato ai pregi tecnici della prova di D. e T. e conseguentemente alla chiarezza dei risultati, aggiungiamo che oltre al fatto che viene eliminato l'inconveniente della captazione da parte del sistema reticolo-endoteliale delle sostanze coloranti, questa prova elimina pure dallo svolgimento dei fatti il fattore azione di organi emuntori, capace di far variare notevolmente la concentrazione delle sostanze coloranti introdotte nel sangue a seconda della capacità funzionale di detti organi. L'assorbimento, avviene quindi in via diretta; senza interposizione di funzioni molteplici e complesse l'apporto della sostanza colorante è fatta direttamente a contatto col sottocutaneo, il quale esplica l'azione assorbente, che a seconda del momento e del particolare atteggiamento funzionale individuale, si traduce in un tempo di assorbimento più o meno sollecito in confronto a termini medi di tempo.

Alla prova di D. e T. si può fare però qualche appunto. Difatti, nel corso delle nostre ricerche abbiamo notato talora che la fluorescenza nel siero centrifugato appariva anche nel primo prelievo, che viene usato come controllo, in quello cioè precedente la iniezione sottocute di uranina. Fu visto anche, in qualche individuo e con una frequenza più spiccata nelle donne dopo una prova completamente negativa, verificarsi il fatto singolare, in una prova successiva, di una fluorescenza comune ed uniforme in tutte le provette di siero centrifugato, compresa la prima che dovrebbe servire di saggio. Questi fatti sono tuttavia rari e non contrastano l'andamento comune delle prove.

Il fenomeno della fluorescenza del siero è stato diffusamente trattato da Reche, il quale ammette che numerose siano le sostanze che generano questo fenomeno; pigmenti biliari, porfirine, ecc. Questo A. avrebbe anche ammesso una certa relazione tra comparsa della fluorescenza nel siero, ed esistenza di tumori nell'organismo.

Non vogliamo accingerci a dare una spiegazione di questa fluorescenza, presente in casi apparentemente normali, e della sua saltuaria comparsa nello stesso individuo; noi riteniamo sia utile tenerne conto e valutarne caso per caso le interferenze sulla prova di D. e T.

Passando infine a considerare i valori ottenuti mediante l'applicazione del metodo di D. e T. sia negli individui normali, che in condizioni patologiche e sperimentali varie, confermiamo un fatto di particolare interesse, e cioè la grande variabilità dei risultati, i quali non si prestano ad essere riuniti in un giudizio unitario riferito alla funzione dei capillari. Questa constatazione ci pare coincida con la nota complessità dei fenomeni di attività funzionale dei capillari, nonchè con la molteplicità e varietà dei fattori che li influenzano, non tutti noti nè disciplinati, in un quadro coerente di azioni.

Cosicchè questa variabilità del comportamento della prova di D. e T. anzichè infirmare la bontà del metodo e indurre nella supposizione che cause d'errore possano alterare i risultati, è invece a nostro parere l'espressione più genuina della fuzione del sottocutaneo, che, come abbiamo affermato, può essere infinitamente varia in diversi individui e per effetto di particolari e mutevoli condizioni.

Per queste considerazioni si conclude che anche il valore medio-normale di assorbimento, asserito da alcuni AA. intorno a 3', e da noi constatato intorno a 2', è un valore soltanto relativo e che non può servire come base di giudizio diretto ed assoluto nel valutare caso per caso, in condizioni patologiche, un ritardo o un anticipo nel tempo di assorbimento.

Hanno invece maggior significato le variazioni dei suddetti valori in uno stesso individuo se ricercate in tempi diversi, in condizioni normali a confronto di quelle anormali precedenti, e sotto l'influenza di farmaci. Non si deve infine trascurare l'opinione del Casazza secondo il quale l'assorbimento cutaneo, indipendentemente da condizioni morbose locali, avrebbe una caratteristica di comportamento quasi costante e personale.

Premesse queste considerazioni necessarie per mettere in giusto rilievo il fenomeno dell'assorbimento, è trarne così un giudizio il più possibile obbiettivo e rigoroso, prenderemo in esame le singole tabelle e discuteremo i risultati.

Dalla tabella I, riguardante i casi normali, abbiamo già riferito ampiamente. Passiamo quindi a considerare i casi raccolti nella II tabella che riguarda i cardiopatici.

In genere i cardiopatici presentano, come risulta dall'esame delle tabelle, un anticipo nel tempo di assorbimento dell'uranina.

Difatti si è avuto su 25 casi 7 con comparsa a 0',30", e 7 con comparsa a 1'. La chiarezza di questo risultato ci esime dal fare ulteriori considerazioni, però a maggior conferma del nostro asserto soccorre il dato comparativo di grande importanza fornito dal comportamento dell'assorbimento in fase di miglioramento e collo stabilirsi del compenso cardiaco.

In questa nuova fase il tempo di assorbimento è costantemente posticipato, e l'intensità della fluorescenza raggiunge la totalità massima più tardivamente. Non crediamo di considerare le variazioni del tempo di assorbimento in rapporto alle varie forme di cardiopatia per la seguente ragione.

Tenendo conto delle variazioni individuali già accennate, a cui si aggiunge la variante apportata dal processo morboso, i dati di assorbimento risultano troppo disparati e quindi non passibili di essere elencati in categorie ben distinte. Ed è forse dubbio se una maggior possibilità di stabilire dati comparativi possa derivare dal raffronto di un maggior numero di prove.

Nei casi di ipertensione (tab. III) abbiamo trovato in generale una tendenza al ritardo.

Sottolineamo il chiaro ed istruttivo comportamento della velocità di riassorbimento del sottocutaneo rispetto all'età; il risultato ci permette di affermare decisamente che nei fanciulli si ha un netto anticipo in confronto degli adulti e dei vecchi.

L'esame della tab. V nella quale sono raccolti casi patologici vari, non ci permette di trarre nessuna conclusione, perchè la casistica è limitata e i valori discordi. Ci pare solo degno di menzione il caso n. 7 in cui trattavasi di un individuo affetto da tbc. miliare con forte elevazione febbrile.

Il risultato ha confermato nettamente la previsione teorica in quanto, essendo in causa nel malato una vasodilatazione periferica, inerente alla natura della malattia, i risultati ottenuti hanno espresso, attraverso l'anticipo del tempo di comparsa dell'uranina, la maggiore velocità di assorbimento.

Venendo poi a trattare di quella parte delle nostre ricerche che riguarda l'influenza di sostanze varie, ad azione generale, sulla velocità di riassorbimeno, possiamo dire che:

L'adrenalina ha indubbiamente un'azione inibitrice sull'assorbimento, la quale è certamente in rapporto colla contrazione capillare che essa determina.

La caffeina ha prodotto invece un anticipo nel tempo di comparsa, e un aumento quasi costante del polso e della pressione sanguigna.

I valori da noi ottenuti, di anticipo nella funzione assorbente del sottocutaneo, concordano pienamente colle acquisizioni farmacologiche, secondo le quali la caffeina ha influenza vasodilatatrice sui vasi muscolo-cutanei.

Sull'azione degli estratti ipofisari non è possibile pronunciarsi per la discordanza dei risultati ottenuti, potendo entrare in giuoco altre influenze complesse e indirette, sebbene alla pituitrina si riconosca un'azione anche sui capillari (Krogh).

L'efetonina invece, che è chimicamente e farmacologicamente molto simile alla adrenalina, ha dato come quest'ultima un costante ritardo.

L'acetilcolina ha prodotto pressochè costante anticipo.

Risultati chiari ha offerto la pilocarpina che svolge certamente un'azione di anticipo.

L'istamina ha dato nella totalità degli esperimenti un notevole anticipo.

Infine, la tiroxina, sostanda ormonica nota per la sua azione antiedematosa, ha dato un ritardo nel tempo di assorbimento, in armonia con le nozioni correnti sulla influenza che la tiroxina esercita sull'imbibizione dei tessuti, condizione questa non completamente separabile da quella degli scambi a livello dei capillari.

Dai risultati ora esposti è facile trarre alcune osservazioni che illustrano il meccanismo d'azione dei vari farmaci e le loro risultanze in rapporto alla velocità d'assorbimento del sottocutaneo.

Possiamo così enunciare un corollario ben noto e, affermato recentemente anche dallo Schneider nel suo lavoro, e cioè le sostanze ad azione vasocostrittrice esplicano un ritardo nel tempo di assorbimento dell'uranina; quelle ad azione vasodilatatrice invece provocano un anticipo del suddetto fenomeno. Ciò è strettamente connesso con la nozione degli scambi umorali e della permeabilità in funzione dell'attività vasomotoria.

Numerose sono le eccezioni a tale principio, che sono riconducibili essenzialmente a due fattori importanti: la reattività specifica dell'individuo, e la dose dei farmaci.

Ricordiamo qualche esempio, a questo proposito.

Abbiamo visto come l'azione farmacologica molto attiva dell'adrenalina si esplica di norma con aumento del polso, della pressione, e anticipo nel tempo di assorbimento dell'uranina; in contrasto di ciò, in un individuo abbiamo riscontrato in misura accentuata tutti questi valori in senso nettamente opposto. Altri esempi consimili si ritrovano più frequentemente sperimentando sostanze meno intensamente attive dell'adrenalina, quasi che l'azione caratteristica, se pur meno intensa del farmaco sia sopraffatta facilmente da influenze di altra natura ed azione, proprie ad un dato individuo.

Quanto più, invece, l'azione del farmaco si esplica con intrinseco carattere di intensità e costanza, le influenze perturbatrici, antagoniste o inibitorie, risultanto tanto meno sensibili e il risultato che si ottiene appare uniforme e conforme alle proprietà farmacodinamiche della sostanza iniettata.

Questa osservazione viene convalidata dall'esame di casi, che, risultati negativi in una prima prova, raddoppiata la dose della sostanza iniettata, hanno rivelato un effetto chiaro e decisivo.

Un'altra osservazione, che ci pare degna di rilievo, è la seguente: in alcuni casi, di individui normali ma con tempo di assorbimento spiccatamente, o anticipato o ritardato, il farmaco iniettato ha mostrato un comportamento opposto a quello preesistente, quasi a correggere, agendo in senso difasico, un atteggiamento funzionale anomalo in un dato individuo (ad es. vedi tab. VII, caso 1).

Per ciò che riguarda i rapporti fra variazione del polso, della pressione e atteggiamento del sottocutaneo, indotti da un particolare farmaco, possiamo affermare che fra questi diversi elementi non esiste alcuna relazione costante ed obbligata.

A complemento delle nostre osservazioni riteniamo ancora utile riferire gli ultimi studi dello Scolari su questo argomento tanto interessante, della velocità del circolo sanguigno. Questo A. recentemente con la capillaroscopia a forte ingrandimento ha potuto stabilire che l'ischemia non è data da una contrazione dei capillari, ma che questi sotto l'azione dell'adrenalina non sono chiusi, bensì beanti ed occupati da plasma in stasi; pertanto il punto di attacco dello stimolo dell'adrenalina stessa, si deve localizzare in strutture a monte dei capillari propriamente detti. Ne deriva che il pallore cutaneo in questi casi si deve riferire non già ad una contrazione delle anse papillari del derma, come è stato ritenuto fino ad oggi, ma ad un ristagno in queste di solo plasma. E questo ristagno di plasma nei capillari potrebbe forse spiegarci uno dei meccanismi d'azione dell'adrenalina sulla velocità di riassorbimento del sottocutaneo.

Risulta pure interessante un breve confronto fra i risultati ottenuti con sostanze ad azione locale (Schneider) e quelli da noi ottenuti con sostanze ad azione generale. Osserviamo che le sostanze vasodilatatrici, acetilcolina e istamina, hanno dato risultati concordi, la caffeina, invece, iniettata a distanza, ha prodotto un anticipo del tempo di comparsa, laddove iniettata localmente aveva provocato un ritardo.

Tra le sostanze vasocostrittrici le divergenze sono state più spiccate; difatti l'efetonina e la tiroxina hanno dato un anticipo iniettate localmente, ritardo iniettate a distanza. L'adrenalina soltanto ha provocato un ritardo, sia nello studio della sua azione locale come in quello della sua azione generale.

Non si deve, da ultimo, trascurare la osservazione dell'attività anticipatrice, incostante però, del riassorbimento dell'uranina provocata dal cloruro di calcio, dalla fleboclisi glucosata, nonchè delle attività di alcuni ormoni: tiroxina e pituitrina, piuttosto complesse e controverse quest'ultime. Si pone cioè, accanto al fattore influenza vasomotoria sui capillari asserito in precedenza, un altro fattore molto importante nel favorire o ritardare il flusso idrico nel sottocutaneo, ma assai arduo da valutare in senso diretto, e cioè il fattore imbibizione del sottocutaneo stesso. Non si può escludere che la variabilità di alcune risposte, agli ormoni ad esempio, trovi precisamente nelle differenti situazioni di imbibizione del sottocutaneo di soggetti diversi una ragione, la quale può anche esser prospettata nei riguardi delle modificazioni della prova di D. e T. negli stati di scompenso cardiaco e di successivo compenso. Ci si riallaccia con queste considerazioni al valore delle prove di Aldrich e Mc. Clure, il cui fondamento non è molto distante da quello della prova di D. e T.

Pellegrini prospetta infatti la possibilità che l'indice di Aldrich e Mc Clure e l indice di Fiessinger siano l'espressione dello stato di imbibizione attuale e di possibile imbibizione dei tessuti in funzione della pressione osmotica proteica del plasma.

Come si vede, la velocità di riassorbimento del sottocutaneo che, secondo le nostre ricerche a carattere farmacologico, sarebbe in modo preminente funzione dell'attività capillaromotrice, potrebbe risentire anche di un effetto collaterale rappresentato dall'imbibizione dei tessuti.

Soltanto lo studio diretto del grado di imbibizione del sottocutaneo in confronto con la prova di D. e T. potrebbe chiarire questi punti tuttora oscuri ma importanti di essa.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il comportamento della velocità di riassorbimento del sottocutaneo in condizioni fisio-patologiche varie e in rapporto all'influenza di farmaci vari, iniettati per via endomuscolare o endovenosa.

In base a queste ricerche gli AA. concludono che il valore dell'assorbimento è in parte una costante individuale, influenzabile dalle modificazioni delle condizioni del circolo indotte da processi patologici e da sostanze varie ad azione circolatoria. Riconoscono però che i fattori che determinano la velocità di riassorbimento del sottocutaneo sono di natura molteplice e non soltanto meccanica, circolatoria, non ancora chiaramente noti e apprezzati, ricollegantisi con la fisiopatologia dei capillari e del connettivo sottocutaneo.

TABELLA I.

INDIVIDUI CON CIRCOLO NORMALE

N.	Nome	Tempo di comparsa						Annotazioni	
		0'30"	1'	2'	3'	4'	5'		
1	Giuseppe S.	—	—	+	+ +	+ + +	+ +	P. 70	Pr. 115/75
2	Carlo B.	—	+	+ +	+ +	+ +	+	P. 74	Pr. 120/85
3	Giuseppe C.	—	—	—	+	+	+ +	P. 60	Pr. 125/80
4	Silvio P.	—	—	+	+ +	+ +	+ + +	P. 62	Pr. 100/70
5	Antonio M.	—	—	—	—	—	+	P. 65	Pr. 120/80
6	Cesare C.	—	—	+	+ +	+ +	+ + +	P. 84	Pr. 115/80
7	Ulderico V.	±	±	±	±	±	±	P. 74	Pr. 115/75
8	Giovanni Z. . . .	—	—	+	+ +	+ + +	+ +	P. 63	Pr. 110/75
9	Luigi L.	—	—	+	+ +	+ +	+ +	P. 64	Pr. 115/75
10	Luigia P.	—	+	+	+ +	+ + +	+ +	P. 80	Pr. 110/70
11	Caterina A.	—	—	+	+ +	+ +	+ +	P. 96	Pr. 105/78
12	Carlo Z.	—	—	+	+ +	+ +	+ +	P. 90	Pr. 110/65
13	Giuditta M.	±	+	+ +	+ + +	+ +	+ +	P. 80	Pr. 110/75
14	Cesare M.	—	—	—	—	—	—	P. 90	Pr. 118/80
15	Angelo B.	—	—	+	+ +	+ +	+ + +	P. 60	Pr. 115/70
16	Carlo C.	—	—	+	+ +	+ +	+ + +	P. 62	Pr. 125/78
17	Giuseppe D. . . .	—	—	+	+	+ +	+ + +	P. 51	Pr. 90/58
18	Giuseppe C. . . .	—	—	—	—	—	—	P. 80	Pr. 120/85
18 A	Id.	—	—	+	+ +	+ +	+ + +	P. 80	Pr. 120/75
19	Antonio F.	—	—	—	—	—	—	P. 100	Pr. 120/75
20	Erminio C.	—	—	—	—	—	—	P. 58	Pr. 105/75
20 A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 60	Pr. 108/70
21	Ernesto S.	—	—	—	—	—	—	P. 70	Pr. 105/60
21 A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 72	Pr. 105/70
22	Emilio G.	—	+	+ +	+ +	+ + +	+ +	P. 70	Pr. 116/75
23	Giuseppe M. . . .	—	—	—	—	+	+ +	P. 70	Pr. 95/65
24	Alfredo P.	—	—	—	+	+	+ +	P. 59	Pr. 120/75
25	Gina M.	±	+	+ +	+ +	+ +	+ + +	P. 100	Pr. 104/65
26	Emilio C.	—	—	—	+	+ +	+ +	P. 72	Pr. 106/70
27	Ernesto P.	—	—	—	+	+ +	+ +	P. 75	Pr. 115/80
28	Silvio B.	+	+	+ +	+ +	+ + +	+ +	P. 65	Pr. 105/70

TABELLA II.

CARDIOPATICI

N.	Nome	Tempo di comparsa						Diagnosi	Annotazioni
		0' 30"	1'	2'	3'	4'	5'		
1	Secondo C. . .	—	—	+	++	++	++	Miocard. cronica in scomp. assoluto	P. 90 Pr. 115/95
1 A	Id.	—	—	—	+	+	++	Id.	P. 84 Pr. 130/80
2	Pietro M. . . .	—	—	+	++	+++	++	Miocard. cronica in scomp. assoluto	P. 80 Pr. 135/40
2 A	Id.	—	—	—	+	++	++	Id.	P. 68 Pr. 135/84
3	Giuseppe P. . .	—	—	—	+	++	++	Insuff. mitr. comp.	P. 64 Pr. 120/60
4	Innocente T. .	—	+	++	+++	++	++	Doppio vizio mitr. in scomp. assol.	P. 80 Pr. 95/70
4 A	Id.	—	—	—	—	—	—	Id.	P. 80 Pr. 105/70
5	Carla G.	+	++	++	+++	++	++	Pancardite reum.	P. 104 Pr. 104/45
6	Emilia G. . . .	—	—	—	—	+	++	Mioc. cron. comp.	P. 78 Pr. 108/50
7	Rachele P. . .	—	±	+	++	+++	+++	Insuff. mitr. comp.	P. 96 Pr. 115/80
8	Lucia C.	+	+	+	++	++	+	Stenosi mitral. e pericardite ess.	P. 72 Pr. 110/70
9	Giovanni D. . .	—	—	—	+	+	++	Insuff. aort. comp.	P. 88 Pr. 110/30
10	Vittorio C. . .	—	+	++	++	+++	+	Insuff. aort. comp. da aneur. aort. asc.	P. 60 Pr. 135/55
10 A	Id.	—	+	+	++	++	++	Id.	P. 68 Pr. 130/35
11	Adele S.	—	+	+	++	++	+	Insuff. mitroaort. scomp. card. ass.	P. 75 Pr. 100/75
11 A	Id.	—	±	+	++	++	++	Id.	P. 75 Pr. 118/80
12	Alberta C. . . .	—	—	—	—	—	+	Mioc. cron. comp.	P. 64 Pr. 117/80
13	Giovanni P. . .	—	+	+	++	++	++	Miocard. in scomp. assoluto	P. 75 Pr. 145/90
13 A	Id.	—	—	±	+	++	+++	Id.	P. 60 Pr. 135/80
14	Paolo M.	—	—	+	++	++	+++	Insuff. aort. comp.	P. 75 Pr. 125/65
15	Caterina B. . .	+	++	++	+++	++	+	Insuff. mitral. in scompenso ass.	P. 90 Pr. 100/65
15 A	Id.	—	+	+	++	++	++	Id.	P. 60 Pr. 90/65
16	Eva C.	±	+	++	++	++	+	Insuff. mitr. comp. in ipertiroidismo	P. 116 Pr. 135/70
17	Maria S.	—	+	++	++	++	+	Insufficenza mitr. scomp.	P. 148 Pr. 100/75
17 A	Id.	—	—	±	+	++	++	Id.	P. 78 Pr. 123/70
18	Luigi R.	+	+	+	++	++	+	Mioc. scomp. ass.	P. 70 Pr. 125/75
19	Adele M. . . .	—	—	±	+	++	++	Insuff. mitr. comp.	P. 62 Pr. 110/75
20	Luigi M.	—	—	—	+	+	+	Mioc. scomp. ass.	P. 104 Pr. 100/45
21	Giovanni A. . .	—	—	+	++	++	+	Insuff. aort. comp.	P. 82 Pr. 200/130
21 A	Id.	—	—	—	±	+	++	Id.	P. 80 Pr. 180/110
22	Natalina A. . .	+	+	++	++	+++	++	Mioc. scomp. ass.	P. 120 Pr. 155/85
23	Umberto S. . .	—	+	++	++	++	++	Insufficenza mitr. scomp.	P. 78 Pr. 110/65
24	Luigi M. . . .	±	+	++	++	++	+++	Insufficenza mitr. scomp. Insufficenza aortica	P. 80 Pr. 160/52
25	Italo S.	—	—	+	+++	++	++	Ins. aort. scomp.	P. 108 Pr. 105/50

INDIVIDUI CON IPERTENSIONE ARTERIOSA — TABELLA III.

N.	Nome	Tempo di comparsa 0'30"	1'	2'	3'	4'	5'	Diagnosi	Annotazioni
1	Maria M. . . .	—	—	+	++	++	++	Arteriosclerosi	P. 64 Pr. 200/100
2	Giuseppe S. . .	—	—	++	++	+++	++	Id.	P. 65 Pr. 185/110
2A	Id.	—	—	++	++	+++	+++	Id.	P. 66 Pr. 180/118
3	Antonio T. . .	—	—	—	—	—	—	Id.	P. 80 Pr. 160/80
4	Giuseppe Z. . .	—	—	—	+	++	++	Id.	P. 50 Pr. 135/70
5	Eva G.	—	—	—	—	—	—	Id.	P. 68 Pr. 150/100
6	Carlo P.	—	—	+	++	++	+	Id.	P. 81 Pr. 170/95
7	Angelo M. . . .	—	—	+	+	++	++	Id.	P. 90 Pr. 145/85
8	Giuseppe P. . .	—	—	—	—	—	+	Id.	P. 98 Pr. 140/80
8A	Id.	—	—	—	—	—	—	Id.	P. 60 Pr. 100/70
9	Emilia S. . . .	—	—	+	+	++	++	Id.	P. 90 Pr. 135/75
10	Francesco F. . .	—	—	—	—	—	—	Id.	P. 111 Pr. 155/105
10A	Id.	—	—	—	—	—	—	Id.	P. 105 Pr. 150/110

FANCIULLI — TABELLA IV.

N.	Nome	Tempo di comparsa 0'30"	1'	2'	3'	4'	5'	Età	Annotazioni
1	Ercolino S. . .	+	+	++	++	++	+	anni 7	P. 108 Pr. 95/65
1A	Id.	+	+	++	++	++	+	,, 7	P. 105 Pr. 105/78
2	Carlo D. P. . .	±	+	++	++	++	++	,, 8	P. 110 Pr. 80/35
2A	Id.	—	+	+	++	++	++	,, 8	P. 96 Pr. 90/35
3	Giuseppe L. . .	—	+	++	++	+	+	,, 7	P. 90 Pr. 85/45
4	Antonio G. . .	±	+	++	++	++	++	,, 6	P. 84 Pr. 86/42
4A	Id.	+	+	++	++	++	+	,, 6	P. 90 Pr. 85/45
5	Ottavio P. . .	+	++	++	++	++	++	,, 8	P. 72 Pr. 90/44
6	Carla G. . . .	+	+	++	++	++	+	,, 10	P. 104 Pr. 104/45

SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIE DIVERSE — TABELLA V.

N.	Nome	Tempo di comparsa 0'30"	1'	2'	3'	4'	5'	Diagnosi	Annotazioni
1	Domenico B. .	—	—	—	—	—	—	Diabete giovanile	P. 65 Pr. 100/80
1A	Id.	—	—	—	±	+	++	Id.	P. 65 Pr. 103/80
2	Giuseppe S. . .	—	—	+	++	++	++	Id.	P. 70 Pr. 115/74
3	Adele N. . . .	—	+	++	++	++	+	Basedow frusto	P. 112 Pr. 152/80
4	Luigi C.	—	—	—	—	—	+	Basedow	P. 130 Pr. 140/70
4A	Id.	—	—	—	—	—	+	Id.	P. 120 Pr. 132/80
5	Enrico M. . . .	—	—	—	+	++	++	Cirrosi epatica Laennec	P. 58 Pr. 120/70
5A	Id.	—	—	—	+	++	+++	Id.	P. 60 Pr. 115/70
6	Giuseppe C. . .	—	—	±	+	++	++	Nefrite cronica	P. 80 Pr. 120/85
7	Ugo R.	+	++	++	+++	+++	++	Tbc. miliare	P. 128 Pr. 100/65

TABELLA VI.

SOGGETTI TRATTATI CON INIEZIONE INTRAGLUTEA DI 1 CC. DI ADRENALINA ALL'1 ‰

N.	Nome	Tempo di comparsa						Annotazioni	
		0'30"	1'	2'	3'	4'	5'	Prima dell'iniezione di adrenalina	Dopo l'iniezione di adrenalina
1	Secondo B. . .	—	—	—	+	+ +	+ +	P. 84 Pr. 130/80	
1 A	Id.	—	—	—	—	±	+	P. 80 Pr. 130/75	P. 89 Pr. 130/85
2	Ercolino S. . .	+	+ +	+ +	+ +	+ +	+	P. 108 Pr. 95/65	
2 A	Id.	—	—	+	+	+ +	+ +	P. 104 Pr. 105/65	P. 124 Pr. 115/75
3	Giuseppe S. . .	—	—	+	+ +	+ + +	+ +	P. 70 Pr. 115/75	
3 A	Id.	—	—	±	+	+ +	+ +	P. 76 Pr. 115/75	P. 84 Pr. 124/80
4	Carlo B. . . .	—	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	P. 74 Pr. 120/85	
4 A	Id.	—	—	—	—	+	+ +	P. 80 Pr. 120/80	P. 90 Pr. 140/85
5	Cesare C. . . .	—	—	+	+ +	+ + +	+ + +	P. 84 Pr. 115/80	
5 A	Id.	—	+	+ +	+ +	+ +	+ +	P. 85 Pr. 120/80	P. 84 Pr. 145/95
6	Ulderico V. . .	—	—	—	±	+	+	P. 74 Pr. 115/75	
6 A	Id.	—	+	+ +	+ +	+ +	+	P. 70 Pr. 115/70	P. 66 Pr. 115/75
7	Giovanni Z. . .	—	—	+	+ + +	+ + +	+ +	P. 53 Pr. 110/75	
7 A	Id.	—	—	±	+	+	+ +	P. 60 Pr. 115/75	P. 64 Pr. 125/75
8	Luigi L. . . .	—	—	+	+ +	+ +	+ + +	P. 64 Pr. 115/75	
8 A	Id.	—	—	—	—	—	+	P. 70 Pr. 110/75	P. 90 Pr. 120/85
9	Luigia P. . . .	—	+	+ +	+ +	+ +	+	P. 90 Pr. 110/70	
9 A	Id.	—	—	—	+	+	+ +	P. 78 Pr. 113/75	P. 80 Pr. 120/75
10	Caterina A. . .	—	—	+	+ +	+ +	—	P. 86 Pr. 105/80	
10 A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 85 Pr. 105/75	P. 110 Pr. 125/85
11	Carlo Z. . . .	—	—	+	+ +	+ +	+ + +	P. 90 Pr. 110/75	
11 A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 84 Pr. 118/80	P. 84 Pr. 125/80
12	Giuseppe L. . .	—	+	+ +	+ +	+ +	+ + +	P. 90 Pr. 85/54	
12 A	Id.	—	—	+	+	+ +	+ +	P. 88 Pr. 88/50	P. 100 Pr. 95/50
13	Emilio G. . . .	—	+	+ +	+ +	+ +	+ +	P. 70 Pr. 116/75	
13 A	Id.	—	—	—	+	+	+ +	P. 68 Pr. 116/75	P. 75 Pr. 190/85
14	Alfredo P. . . .	—	—	—	+	+ +	+ + +	P. 59 Pr. 115/75	
14 A	Id.	—	—	—	—	±	+ +	P. 62 Pr. 115/70	P. 64 Pr. 130/75
15	Gina M. . . .	±	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	P. 100 Pr. 104/65	
15 A	Id.	—	—	+	+ +	+ +	+ +	P. 105 Pr. 100/55	P. 120 Pr. 115/55

Tabella VII.

SOGGETTI TRATTATI CON CAFFEINA

N.	Nome	Tempo di comparsa						Annotazioni	
		0,'30"	1'	2'	3'	4'	5'	Prima della iniez.	Dopo l'iniezione
1	Luigi M. . . .	±	+	++	++	++	++	P. 80 Pr. 160/52	
1A	Id.	—	—	—	—	+	++	P. 100 Pr. 150/75	P. 112 Pr. 160/85
2	Emilio C. . . .	—	—	—	+	++	+++	P. 72 Pr. 106/70	
2A	Id.	+	++	+++	+++	++	++	P. 62 Pr. 100/65	P. 66 Pr. 105/70
3	Pietro M. . . .	—	—	—	+	++	++	P. 68 Pr. 135/84	
3A	Id.	—	±	+	++	++	++	P. 88 Pr. 150/97	P. 80 Pr. 165/105
3B	Id.	—	—	+	++	+++	++	P. 84 Pr. 140/80	P. 90 Pr. 155/106
4	Erminio C. . .	—	—	—	—	—	—	P. 60 Pr. 108/70	
4A	Id.	—	+	++	++	++	++	P. 62 Pr. 115/70	P. 62 Pr. 120/70
4B	Id.	—	—	—	++	+++	+++	P. 60 Pr. 110/70	P. 64 Pr. 116/70
5	Secondo C. . .	—	—	—	+	++	++	P. 84 Pr. 130/80	
5A	Id.	—	—	+	++	+++	+++	P. 93 Pr. 135/95	P. 95 Pr. 135/90
5B	Id.	—	±	++	++	++	++	P. 87 Pr. 135/90	P. 83 Pr. 140/95
6	Caterina A. . .	—	—	+	++	++	++	P. 84 Pr. 105/78	
6A	Id.	—	+	++	++	+++	++	P. 96 Pr. 105/70	P. 96 Pr. 115/85
7	Carlo Z.	—	—	+	++	++	++	P. 84 Pr. 110/65	
7A	Id.	—	+	++	++	++	++	P. 90 Pr. 116/70	P. 96 Pr. 120/70
8	Luigi L.	—	—	+	++	+++	++	P. 63 Pr. 115/75	
8A	Id.	—	—	+	++	++	++	P. 70 Pr. 115/75	P. 72 Pr. 118/80
9	Rachele P. . .	—	±	+	++	+++	++	P. 96 Pr. 115/80	
9A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 84 Pr. 115/68	P. 90 Pr. 115/75
9B	Id.	—	—	—	+	++	++	P. 85 Pr. 110/75	P. 90 Pr. 115/80
10	Cesare C. . . .	—	—	+	++	++	++	P. 84 Pr. 115/80	
10A	Id.	—	+	++	+++	+++	+	P. 85 Pr. 110/78	P. 90 Pr. 115/80
11	Ulderico V. . .	—	—	—	±	++	++	P. 74 Pr. 115/75	
11A	Id.	—	+	+	+	++	+++	P. 70 Pr. 115/75	P. 72 Pr. 120/75
12	Giovanni Z. . .	—	—	+	++	++	++	P. 53 Pr. 110/75	
12A	Id.	—	—	—	+	++	++	P. 60 Pr. 105/65	P. 65 Pr. 115/65

TABELLA VIII.

INDIVIDUI TRATTATI CON ESTRATTI DEL LOBO POSTERIORE DELL'IPOFISI

N.	Nome	Tempo di comparsa						Annotazioni	
		0' 30"	1'	2'	3'	4'	5'	Prima della iniez.	Dopo l'iniezione
1	Ercolino S. . .	+	++	++	++	+++	++	P. 105 Pr. 105/78	
1 A	Id.	—	+	+	++	++	++	P. 110 Pr. 114/84	P. 125 Pr. 120/85
2	Giuseppe S. . .	—	—	+	++	++	++	P. 70 Pr. 115/75	
2 A	Id.	—	+	++	+++	++	++	P. 58 Pr. 115/75	P. 70 Pr. 122/75
3	Giovanni Z. . .	—	—	+	++	++	++	P. 53 Pr. 110/75	
3 A	Id.	—	—	+	++	++	++	P. 60 Pr. 112/78	P. 57 Pr. 110/75
3 B	Id.	—	—	—	+	++	++	P. 50 Pr. 112/75	P. 56 Pr. 115/75
4	Luigi L.	—	—	+	++	++	++	P. 64 Pr. 115/75	
4 A	Id.	—	+	++	++	++	++	P. 70 Pr. 115/75	P. 84 Pr. 121/82
4 B	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 78 Pr. 120/85	P. 76 Pr. 130/85
5	Luigi M. . . .	±	+	++	++	++	++	P. 80 Pr. 160/52	
5 A	Id.	—	—	—	—	±	±	P. 80 Pr. 149/65	P. 110 Pr. 160/75
6	Emilio C. . . .	—	—	—	+	++	+++	P. 72 Pr. 106/70	
6 A	Id.	—	—	+	++	++	++	P. 70 Pr. 106/70	P. 72 Pr. 110/70
7	Giuseppe L. . .	—	+	++	++	++	+	P. 90 Pr. 85/45	
7 A	Id.	—	—	+	+	+	++	P. 88 Pr. 88/50	P. 102 Pr. 95/60
8	Caterina A. . .	—	—	+	++	++	++	P. 84 Pr. 110/65	
8 A	Id.	—	—	+	++	++	+	P. 85 Pr. 108/70	P. 98 Pr. 105/70
9	Enrico M. . . .	—	—	—	+	++	++	P. 58 Pr. 120/70	
9 A	Id.	—	—	—	+	++	++	P. 60 Pr. 115/70	P. 61 Pr. 115/70
10	Paolo M. . . .	—	—	+	++	++	++	P. 75 Pr. 125/85	
10 A	Id.	—	+	++	++	+++	++	P. 70 Pr. 120/85	P. 65 Pr. 125/70
11	Carlo Di P. . .	—	+	++	+++	++	++	P. 108 Pr. 80/35	
11 A	Id.	—	+	±	++	++	++	P. 96 Pr. 88/40	P. 90 Pr. 100/46

TABELLA IX.

SOGGETTI TRATTATI CON EFETONINA

N.	Nome	Tempo di comparsa						Annotazioni	
		0' 30''	1'	2'	3'	4'	5'	Prima della iniez.	Dopo l'iniezione
1	Silvio P.	—	—	+	++	++	++	P. 60 Pr. 105/70	
1A	Id.	+	+	++	+++	+++	++	P. 60 Pr. 100/65	P. 62 Pr. 115/65
2	Giovanni Z. . .	—	—	+	++	+++	++	P. 53 Pr. 110/75	
2A	Id.	±	+	++	++	++	++	P. 62 Pr. 112/75	P. 60 Pr. 110/75
2B	Id.	—	—	—	+	++	++	P. 66 Pr. 120/80	P. 55 Pr. 125/75
3	Emilio G. . . .	—	+	++	++	++	++	P. 70 Pr. 116/75	
3A	Id.	—	—	—	+	+	+	P. 65 Pr. 125/75	P. 64 Pr. 125/75
4	Caterina A. . .	—	—	+	++	++	++	P. 86 Pr. 105/78	
4A	Id.	—	—	±	+	++	++	P. 80 Pr. 105/78	P. 85 Pr. 110/75
5	Angelo B. . . .	—	—	+	++	++	+++	P. 60 Pr. 115/70	
5A	Id.	—	—	—	—	±	++	P. 65 Pr. 115/75	P. 60 Pr. 125/75
6	Luigi L.	—	—	+	++	++	++	P. 64 Pr. 115/75	
6A	Id.	—	—	—	—	+	+	P. 70 Pr. 115/75	P. 72 Pr. 120/80
7	Giuseppe C. . .	—	—	—	+	+	++	P. 60 Pr. 125/80	
7A	Id.	—	—	—	+	++	++	P. 60 Pr. 120/80	P. 68 Pr. 125/80
8	Silvio B.	+	+	++	++	+++	++	P. 65 Pr. 105/70	
8A	Id.	—	—	+	+	++	++	P. 70 Pr. 105/75	P. 72 Pr. 120/70

Tabella X.

SOGGETTI TRATTATI CON ACETILCOLINA

N.	Nome	Tempo di comparsa						Annotazioni	
		0' 30"	1'	2'	3'	4'	5'	Prima della iniez.	Dopo l'iniezione
1	Ercolino S. . .	+	+	++	++	++	++	P. 105 Pr. 105/78	
1A	Id.	+	++	++	++	++	++	P. 100 Pr. 105/65	P. 114 Pr. 105/65
2	Cesare C. . . .	—	—	+	++	++	+++	P. 84 Pr. 115/80	
2A	Id.	—	+	++	++	++	++	P. 96 Pr. 115/75	P. 87 Pr. 100/65
3	Giovanni G. . .	—	—	+	++	+++	++	P. 53 Pr. 110/75	
3A	Id.	—	+	++	++	++	++	P. 63 Pr. 105/65	P. 64 Pr. 110/75
4	Luigi L.	—	—	+	++	++	++	P. 64 Pr. 115/75	
4A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 81 Pr. 110/80	P. 74 Pr. 112/80
4B	Id.	—	—	—	+	++	++	P. 80 Pr. 120/70	P. 81 Pr. 110/65
5	Caterina A. . .	—	—	+	++	++	++	P. 86 Pr. 105/78	
5A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 84 Pr. 105/58	P. 92 Pr. 100/62
5B	Id.	±	±	±	++	++	++	P. 85 Pr. 108/77	P. 80 Pr. 100/70
6	Giuseppe C. . .	—	—	+	++	++	++	P. 80 Pr. 120/85	
6A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 60 Pr. 122/85	P. 66 Pr. 120/85
7	Ernesto S. . . .	—	—	—	—	—	—	P. 70 Pr. 105/75	
7A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 72 Pr. 105/70	P. 62 Pr. 105/75
7B	Id.	—	—	+	+	++	++	P. 75 Pr. 105/75	P. 66 Pr. 95/70
8	Erminio C. . .	—	—	—	—	—	—	P. 58 Pr. 105/75	
8A	Id.	—	—	—	+	++	++	P. 60 Pr. 107/70	P. 60 Pr. 100/75
9	Silvio P.	—	—	+	++	++	+++	P. 62 Pr. 100/70	
9A	Id.	—	—	+	+	++	+	P. 68 Pr. 105/70	P. 65 Pr. 102/70
10	Cesare M. . . .	—	—	—	—	—	—	P. 90 Pr. 112/80	
10A	Id.	—	—	±	+	+	+	P. 96 Pr. 120/80	P. 85 Pr. 110/76

Tabella XI.

SOGGETTI TRATTATI CON PILOCARPINA

N.	Nome	Tempo di comparsa						Annotazioni	
		0' 30"	1'	2'	3'	4'	5'	Prima della iniez.	Dopo l'iniezione
1	Ercolino S. . .	+	+	++	++	++	++	P. 105 Pr. 105/78	
1 A	Id.	—	+	+	++	++	++	P. 120 Pr. 105/70	P. 120 Pr. 120/90
2	Giuseppe S. . .	—	—	+	++	++	++	P. 70 Pr. 115/75	
2 A	Id.	—	—	+	++	++	+	P. 68 Pr. 115/80	P. 70 Pr. 120/90
3	Antonio F. . .	—	—	—	—	—	—	P. 100 Pr. 120/75	
3 A	Id.	—	—	+	+	++	++	P. 94 Pr. 115/75	P. 110 Pr. 105/75
4	Erminio C. . .	—	—	—	—	—	—	P. 58 Pr. 105/75	
4 A	Id.	—	—	—	+	+	++	P. 62 Pr. 107/75	P. 70 Pr. 105/80
5	Alfredo P. . . .	—	—	—	+	+	++	P. 59 Pr. 120/75	
5 A	Id.	—	±	+	++	++	++	P. 68 Pr. 120/75	P. 70 Pr. 110/75
6	Ernesto P. . . .	—	—	—	+	++	++	P. 75 Pr. 115/80	
6 A	Id.	—	—	+	+	+	++	P. 70 Pr. 115/70	P. 75 Pr. 115/70
7	Carlo B.	—	+	++	++	++	++	P. 74 Pr. 120/85	
7 A	Id.	—	+	++	+++	+	+	P. 80 Pr. 120/80	P. 80 Pr. 120/70

Tabella XII.

SOGGETTI TRATTATI CON ISTAMINA

N.	Nome	Tempo di comparsa						Annotazioni	
		0' 30"	1'	2'	3'	4'	5'	Prima delle iniez.	Dopo l'iniezione
1	Erminio C. . .	—	—	—	—	—	—	P. 58 Pr. 105/75	
1 A	Id.	—	+	+ +	+ +	+ +	+ +	P. 58 Pr. 105/70	P. 64 Pr. 95/60
2	Ernesto S. . . .	—	—	—	—	—	—	P. 70 Pr. 105/60	
2 A	Id.	—	—	+	+ +	+ +	+ +	P. 71 Pr. 120/75	P. 82 Pr. 104/70
3	Antonio F. . .	—	—	—	—	—	—	P. 100 Pr. 120/75	
3 A	Id.	—	+	+ +	+ +	+ +	+ +	P. 97 Pr. 120/78	P. 110 Pr. 108/70
4	Giovanni Z. . .	—	—	+	+ +	+++	+ +	P. 53 Pr. 110/75	
4 A	Id.	±	+	+ +	+ +	+ +	+ +	P. 62 Pr. 107/70	P. 65 Pr. 100/60
5	Giuseppe C. . .	—	—	—	—	—	—	P. 80 Pr. 120/85	
5 A	Id.	—	+	+	+ +	+ +	+ +	P. 78 Pr. 116/86	P. 80 Pr. 105/75
6	Silvio P.	—	—	+	+ +	+ +	+ +	P. 62 Pr. 100/70	
6 A	Id.	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +	P. 70 Pr. 105/70	P. 81 Pr. 100/62

TABELLA XIII.

SOGGETTI TRATTATI CON SOSTANZE VARIE

N.	Nome	Tempo di comparsa 0' 30"	1'	2'	3'	4'	5'	Sostanza agente	Annotazioni	
1	Ercolino S. . .	+	+	++	++	++	++		P. 105	Pr. 105/78
1A	Id.	–	+	+	++	++	++	Solf. di atropina dopo l'iniezione	P. 110	Pr. 118/80
									P. 150	Pr. 110/80
2	Giuseppe S. . .	—	—	+	++	++	++		P. 70	Pr. 115/75
2A	Id.	—	+	++	++	++	++	Insulina dopo l'iniezione	P. 68	Pr. 115/80
									P. 78	Pr. 122/80
3	Giovanni Z. . .	—	—	+	++	++	++		P. 53	Pr. 110/75
3A	Id.	±	+	++	++	++	+	Solf. di atropina dopo l'iniezione	P. 58	Pr. 105/65
									P. 66	Pr. 112/70
4	Emilio C. . . .	—	—	—	+	++	++		P. 72	Pr. 106/70
4A	Id.	—	—	—	—	+	+	Cloruro di calcio	P. 68	Pr. 110/75
4B	Id.	—	—	+	++	++	++	Sol. glucosata dopo l'iniezione	P. 99	Pr. 116/65

TABELLA XIII-*bis*.

SOGGETTI TRATTATI CON INIEZIONI DI CLORURO DI CALCIO E SUCCESSIVAMENTE CON SOLUZIONE IPERTONICA GLUCOSATA

N.	Nome	Tempo di comparsa 0' 30"	1'	2'	3'	4'	5'	Sostanza agente	Annotazioni	
1	T. Enrico . . .	—	—	—	++	+++	+++		P. 75	Pr. 85/50
1A	Id.	—	+	++	+++	+++	+++	Cloruro di calcio	P. 76	Pr. 95/65
1B	Id.	—	—	++	+++	+++	++	Soluz. glucosata	P. 70	Pr. 95/55
2	L. Ada	—	—	—	—	—	+		P. 66	Pr. 110/75
2A	Id.	—	—	—	—	—	—	Cloruro di calcio	P. 66	Pr. 100/65
2B	Id.	—	—	—	—	+	++	Soluz. glucosata	P. 62	Pr. 95/65
3	G. Amos	—	—	+	+	++	++		P. 70	Pr. 80/40
3A	Id.	—	—	—	—	—	—	Cloruro di calcio	P. 66	Pr. 105/80
3B	Id.	—	—	—	—	—	—	Soluz. glucosata	P. 64	Pr. 100/60
4	B. Laura . . .	—	—	±	+	++	++		P. 76	Pr. 90/60
4A	Id.	—	—	++	+++	+++	+++	Cloruro di calcio	P. 82	Pr. 105/70
4B	Id.	—	—	+++	+++	++	++	Soluz. glucosata	P. 93	Pr. 90/60

Segue: TABELLA XIII-*bis*.

SOGGETTI TRATTATI CON INIEZIONI DI CLORURO DI CALCIO E SUCCESSIVAMENTE CON SOLUZIONE IPERTONICA GLUCOSATA

N.	Nome	Tempo di comparsa						Sostanza agente	Annotazioni
		0' 30"	1'	2'	3'	4'	5'		
5	B. Carolina . .	—	—	++	++	+++	+++		P. 86 Pr. 120/70
5 A	Id.	—	+++	+++	+++	+++	+++	Cloruro di calcio	P. 78 Pr. 115/65
5 B	Id.	—	+++	+++	+++	+++	+++	Soluz. glucosata	P. 99 Pr. 125/70
6	Z. Lina	—	—	—	—	—	—		P. 78 Pr. 95/60
6 A	Id.	—	+++	+++	+++	+++	+++	Cloruro di calcio	P. 60 Pr. 80/45
6 B	Id.	—	—	—	—	—	—	Soluz. glucosata	P. 88 Pr. 95/55
7	C. Onorina . .	—	—	+	++	+++	+++		P. 84 Pr. 110/75
7 A	Id.	—	—	—	—	—	—	Cloruro di calcio	P. 82 Pr. 120/70
7 B	Id.	—	—	—	—	—	—	Soluz. glucosata	P. 83 Pr. 110/65
8	T. Luigina . . .	—	+	+	++	+++	+++		P. 104 Pr. 100/65
8 A	Id.	—	—	++	++	+++	+++	Cloruro di calcio	P. 98 Pr. 100/60
8 B	Id.	—	—	—	—	—	—	Soluz. glucosata	P. 110 Pr. 105/60

TABELLA XIV.

SOGGETTI TRATTATI CON TIROXINA

N.	Nome	Tempo di comparsa						Annotazioni	
		0' 30"	1'	2'	3'	4'	5'	Prima dell'iniez.	Dopo l'iniezione
1	L. G.	—	+	+	++	++	++	P. 72 Pr. 95/65	
1 A	Id.	—	—	—	±	+	++	P. 74 Pr. 100/65	P. 80 Pr. 98/55
2	P. F.	—	+	+	++	++	++	P. 66 Pr. 115/80	
2 A	Id.	—	—	—	+	+	++	P. 68 Pr. 105/75	P. 69 Pr. 95/65
3	G. M.	—	—	—	—	+	++	P. 50 Pr. 110/75	
3 A	Id.	—	—	—	—	—	—	P. 50 Pr. 108/75	P. 50 Pr. 108/70
4	A. M.	—	—	+	+	++	++	P. 80 Pr. 90/70	
4 A	Id.	—	+	+	+	++	++	P. 68 Pr. 100/65	P. 78 Pr. 100/65
5	E. G.	—	±	+	+	++	+	P. 76 Pr. 115/70	
5 A	Id.	—	—	—	+	+	++	P. 64 Pr. 108/60	P. 72 Pr. 112/60
6	A. B.	—	±	+	++	++	++	P. 72 Pr. 125/75	
6 A	Id.	—	—	+	++	++	++	P. 70 Pr. 120/75	P. 72 Pr. 130/85

BIBLIOGRAFIA.

DONATH e TANNE. Wien. Klin. Woch., 1925, vol. II, pag. 983.
ID., ID. Arch. f. exp. Path. und Pharmak., 1927, vol. 119, pag. 222.
ELIAS e GOLDSTEIN. Zeitschr. f. Klin. Med., 1922, vol. 121, pagg. 78 e 88.
EPPINGER. *Zur pathol. u. ther. d. menschl. Oedems*. Springer, 1927.
BARBARO FORLEO. *Il pomfo giallo da istamina negli stati itterici*. Policlinico (Medic.), 1933, XL.
DALE. *Croonian lectures on some Chemical factors in the... Lect. III, Local vasodilatation reaction. Histamina, Acetylcoline. Conclusion*. Lancet, 1929, CCXVI, 5521.
RAVENNA. *Azione di alcuni ormoni sulla permeabilità capillare*. Lo Sperimentale, 1930, IV.
VEIL. *Physiologie und Pathologie des Wassers*. Ergebn. d. inn. Med., 23, 1923.
LEWIS. *Die Blut der Mensch. Haut... Uebert. von Schilf Karper*. Berlin, 1928.
REICHEL. Citato da DONATH e TANNE e da WELTMANN e SCHIPPER.
SCHNEIDER. Policlinico, Sez. prat., 1934, vol. 41, pag. 163.
VILLA L. *Ricambio idrico*. Vallardi, Milano, 1932.
CASAZZA R. Bollettino della Soc. Med. Chir. di Pavia, 1934.
KROGH. *Anatomie und Physiologie der Capillaren*. Springer, Berlin, 1929.
RECHE O. Radiobiologia Arch. Internaz., anno I, vol. 1, fasc. 3, p. 3.
LISI F. Bollettino della Soc. It. di Dermatologia e Sifilografia. Primo tema di relazione per la XXVIII Riunione della Società Ed. Cordani, Milano, 1933.
PASINI. Ibid.
VIALE G. *La fisiologia dei capillari*. Rassegna medica, anno X, n. 8, 1930.
FERRARI R. *Influenza della tiroide sull'edema da perfusione con soluzioni saline*. Estratto dall'Archivio di Fisiologia, vol. XXIX, fasc. 2, Firenze, 1930.
SCOLARI E. G. *Gli aspetti dell'irrorazione sanguifera cutanea alla luce della capillaroscopia a forte ingrandimento*. Estratto dal Giornale italiano di Dermatologia e Sifilografia, fasc. V, 1933-XI.
PELLEGRINI G. *Sull'interpretazione dell'indice di Aldrich e Mc. Clure e dell'indice di Fiessinger*. Estratto da Folia Clinica Chimica et Microscopica, vol. III, fasc. III, 1928.

Rettifica:

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
Direttore: Prof. G. MELLI.

Vitamina C e fragilità capillare.

I. - L'influenza della vitamina C. somministrata per via endovenosa sulla resistenza capillare in condizioni normali e patologiche (diatesi emorragiche).

Dott. L. COTTI, assistente.

In un cortese biglietto il prof. G. Frontali mi fa rilevare come nei cenni di rassegna bibliografica che precedono l'esposizione delle mie ricerche sulla « Vitamina C e fragilità capillare », apparsa sul numero di marzo di questa Rivista, io abbia omesso di ricordare i Suoi studi sulla fragilità capillare nello scorbuto manifesto e frusto (studi precedenti, secondo il prof. Frontali, a quelli da me citati del Göthlin e del Dalldorf e più dimostrativi e completi). Del che riconosco la giustezza ed esprimo il mio rincrescimento.

A parte la indubbia maggior completezza d'indagine nelle ricerche del prof. Frontali, di questione di priorità non è forse però a rigore in argomento discutibile, se non si voglia alludere specificatamente alla prova della ventosa come misura quantitativa della resistenza capillare negli stati di avitaminosi C. Infatti della valutazione della resistenza capillare negli stati di scorbuto manifesto e latente già si erano occupati Hess e Fisch fin dal 1914, Ohnell nel 1928 ed altri; ed è dello stesso anno della comunicazione del prof. Frontali al Congresso di Pediatria di Strasburgo del settembre 1931 la prima delle note del Göthlin su un suo metodo per stabilire il fabbisogno e lo stato di nutrizione in vitamina C attraverso una prova di resistenza capillare.

L'argomento d'altronde nelle mie ricerche era stato trattato solo per inciso bibliografico, onde la comprensibile, se pur deplorevole, mancata citazione delle importanti ricerche del prof. Frontali.

L. COTTI.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier · C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Maggio 1937 - XV Num. 5

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma

Direttore: Prof. C. Frugoni.

Azione emopoietica ed antitossinfettiva degli ormoni surrenali.

Dott. Sergio Fiorentini, interno.

L'ammissione di influenze dirette di vari ormoni sulla funzionalità degli organi ematopoietici è un concetto che affacciatosi nel campo scientifico da molti anni va affermandosi gradatamente.

Va però riconosciuto che tale affermazione basa più su dati clinici indiscutibili che su dati sperimentali. Non già che lavori in proposito manchino o faccia difetto la serietà e competenza degli Autori, ma i dati stessi raccolti anche con il massimo scrupolo presentano una contradditorietà veramente sconcertante specialmente nel campo che mi accingo a trattare degli ormoni surrenali.

Quanto ho affermato risulterà evidente dalla seguente breve rassegna della bibliografia sull'argomento.

1) Insufficienza surrenale clinica e sperimentale ed emopoiesi.

Da alcuni autori sono state osservate variazioni nel quadro morfologico ematico degli addisoniani: diminuzione non costante di globuli rossi (Nothnagel-Neusser-Perrin e Morlot Hams), mentre l'emoglobina e il valore globulare sono sempre con valori normali. Laignel e Lavastine avrebbero trovato una diminuzione della resistenza globulare. Hurst riferisce di aver trovato anisocitosi ed aumento del diametro medio dei globuli rossi fatti che l'autore riferisce ad una emolisi eccessiva, avvalorando con questi dati e con queste

considerazioni la teoria di Stephan, il quale avrebbe dimostrato che normalmente esiste un'azione frenatrice da parte della corteccia surrenale sulla funzione emocateretica del reticolo-endotelio; quando questo freno viene a mancare si avrebbe un aumento dell'emocateresi normale.

Marañon ed altri dallo studio della formula leucocitaria negli addisoniani pongono in rilievo che generalmente si osserva mononucleosi che si fa sopratutto a spese dei linfociti, ma anche i neutrofili sarebbero diminuiti, mentre il numero complessivo dei globuli bianchi non dà mai risultati concordi in tutti i casi; infatti spesso non si notano variazioni dalla norma, altre volte una iperleucocitosi e più raramente leucopenia.

Negli stadi terminali si è osservato (Cionini) una più o meno marcata deviazione verso sinistra dello schema di Arneth, a volte eosinofilia.

Gli Addisoniani inoltre, secondo altre osservazioni (Weisel, Kahn, Hedinger, Porak), presenterebbero uno stato linfatico con ipertrofia delle formazioni linfoidi: gangli, milza, amigdale; osservazioni concordanti con ciò che Pende ha osservato sperimentalmente negli animali scapsulati.

Allo scopo di studiare i rapporti e le possibili influenze delle capsule surrenali sull'emopoiesi, alcuni autori hanno studiato il quadro ematologico degli animali scapsulati e degli addisoniani. Quasi tutti gli autori sono concordi nel riconoscere che le modificazioni qualitativamente e quantitativamente non sono eccessivamente importanti.

Loeper e Crouzon hanno osservato che la leucocitosi che è determinata con l'iniezione di estratti surrenali o d'adrenalina è più forte nell'animale decapsulato.

Hultgren e Anderson riferiscono infatti che i globuli rossi, i globuli bianchi, l'emoglobina non subiscono variazioni in seguito alla scapsulazione. Altri riferiscono di aver trovato una leggera anemia (Austoni e Tedeschi, Boinet, Pende), altri ancora hanno constatato una iperglobulia, verificata anche in qualche caso di morbo di Addison (Szymonovicz, Oppenheim, Loeper).

I cani scapsulati presentano, a quanto riferisce il Viale, una sindrome ematica caratteristica; i globuli rossi e i globuli bianchi in breve aumentano fino a raddoppiare le cifre iniziali, anche l'emoglobina è aumentata; in un caso si è osservato un aumento di eosinofili fino al 15 %, e scarsità per non dire scomparsa di linfociti. L'autore conclude che il sangue nell'insufficienza surrenale si concentra non già per perdita di acqua ma per deficienza di plasma con aumento della vischiosità, e prospetta l'ipotesi che la surrenale midollare intervenga nella regolazione della crasi sanguigna.

Barta studiando le modificazioni nel quadro leucocitario del sangue dopo surrenalectomia osserva, confermando le osservazioni di Borchard, che manca l'iperleucocitosi dopo surrenalectomia, sottoponendo gli animali a vari mezzi stimolanti o ad infezione; a volte però con qualche mezzo si può riuscire ad ottenere una modica e transitoria leucocitosi. L'autore non ritiene specifica questa mancanza di reazione midollare poichè è possibile ottenerla anche dopo l'allontanamento di una parte del fegato. Secondo l'autore si tratta di un'azione di chock.

Questo fenomeno era stato già osservato dal Cionini fin dal 1915. L'autore studiando il comportamento dei leucociti nell'avvelenamento da anidride carbonica in animali normali e animali scapsulati, osservò che l'intossicazione da CO_2 e l'asfissia provocano nell'animale normale una reazione leu-

cocitaria di difesa che non si produce presso l'animale decapsulato; di qui un argomento in favore dell'azione eccitatrice che la secrezione surrenale o l'adrenalina esercita sul midollo osseo.

Altri autori (Carey-Britton) hanno osservato che in animali decapsulati si ha un aumento del 50-100 % dei globuli rossi, iperglobulia che anch'essi come il Viale considerano come apparente per la perdita di parte liquida del sangue. Ciò che più interessa è la diminuzione e talvolta la scomparsa dei leucociti neutrofili con un concomitante aumento dei linfociti.

Queste variazioni del numero dei leucociti sono indipendenti da un'azione diretta e indiretta del tessuto splenico e scompaiono in seguito alla somministrazione di ormone. Da queste osservazioni gli AA. non esitano, forse con un'ipotesi troppo esclusivista, a trovare delle correlazioni patogenetiche tra l'insufficienza ormonica cortico-surrenalica e le forme di neutropenia nell'uomo, e perfino ammettono in via di ipotesi la etiologia cortico-surrenale di quella forma particolare di anemia che va sotto il nome di Agranulocitosi.

2) Adrenalina ed emopoiesi.

Abbiamo visto finora il comportamento degli animali decapsulati. Vediamo ora lo stato attuale delle nostre conoscenze sull'influenza che l'adrenalina e gli ormoni corticali possono avere direttamente sul sangue e sugli organi ematopoietici.

Da vari autori si è sostenuto in passato il particolare valore che avrebbe l'adrenalina sulla genesi di numerose forme di policitemia. Loeper ha sostenuto che l'adrenalina ha un'azione elettiva sull'apparato ematopoietico e sull'apparato cardiovascolare; somministrazione prolungata di odrenalina determina una reazione mieloide del midollo osseo e la diminuzione di vitalità dei globuli rossi. La poliglobulia consecutiva ad iniezioni ripetute di adrenalina viene spiegata da altri (Boveri, Binet, Carnot e Fournier, Sabrazès e Lépine) come strettamente legata all'ipertensione arteriosa che segue alle iniezioni medesime; queste provocano un aumento di emazie granulofilamentose. Numerosi autori ritengono invero che la poliglobulia da adrenalina e da efedrina debba attribuirsi alla vasocostrizione e alla contrazione della milza.

Tralascio di proposito la trattazione di tutto quanto riguarda i rapporti fra adrenalina e milza, poichè ciò farebbe perdere di vista il fine propostomi. Tale argomento del resto oggi è oggetto di studi particolari da parte di molti autori ed a questi direttamente mi riferisco.

L'adrenalina, produce secondo altri una notevole diminuzione del numero dei globuli rossi, Loeper e Crouzon avevano già insistito su questo fatto, studiandone l'influenza sulla formula sanguigna. Per questi AA. l'adrenalina non agirebbe direttamente sui globuli ma piuttosto per l'eccitazione del potere emolitico della milza, donde l'ipoglobulia. Gli stessi AA. avrebbero trovata poco modificata la resistenza globulare.

Austoni e Tedeschi hanno constatato ugualmente questa diminuzione di numero dei globuli rossi, non trovandosi modificato il valore globulare. Secondo le vedute di Parisot l'adrenalina in vitro ed in vivo ha la proprietà di dissolvere i globuli rossi: gli estratti surrenali a forti dosi hanno la stessa azione.

Schmieder e Peipes, Schlund hanno osservato che la riduzione del sistema cromaffine produce un abbassamento della percentuale dei linfociti.

Da molti autori si è parlato di una leucocitosi da adrenalina sia in ricerche sperimentali su animali (Donini e Soldi) sia in base ad osservazioni sull'uomo (Danul e Popper).

Secondo Falta e Bertelli, ed Imchanitzky, l'iniezione di adrenalina nel cane, come nell'uomo, produrrebbe una forte diminuzione caratteristica dei leucociti eosinofili, una diminuzione relativa dei mononucleari, un corrispondente aumento dei polinucleari neutrofili. Anche secondo gli allievi di von Noorden l'adrenalina provoca una diminuzione caratteristica degli eosinofili e dei linfociti, con aumento dei polinucleati neutrofili e aumento dei globuli rossi. Viceversa Platz avrebbe osservato diminuzione dei neutrofili nel 96 % dei casi osservati ed un aumento degli eosinofili e linfociti dall'85 al 90 % di questi casi. Secondo Reicher concordemente aumentano in ispecie i linfociti e gli eosinofili, e quando i leucociti non sono globalmente aumentati di numero è a spese dei polinucleati che s'eleva il tasso dei linfociti.

Ricerche di altri AA. hanno dimostrato che l'iniezione di adrenalina, nell'uomo, determina una linfocitosi nella prima mezz'ora (Frey, Sanguinetti, Steiger, Kreuter, Oehme, Hatingen, Castren, Schenk, ecc.), più tardi una polinucleosi con diminuzione degli eosinofili. Le piastrine ed i megacariociti aumentano secondo Loeper e Crouzon, Schenk, Gorke, Backman, Mandelstamm.

Izquierdo e Cannon parlano di policitemia dopo vive emozioni, che viceversa non si ha dopo resezione degli splancnici. Queste esperienze sono state confermate da Benhamou, Marchioni e Nouchy. Ferrari parla di una poliglobulia in gravidanza, dove si dà iperfunzione delle principali ghiandole endocrine, comprese le surrenali.

Greppi in numerosi casi d'ipertensione arteriosa (iperadrenalinemia?) ha notato aumento della massa del sangue e delle emazie. Greppi e Farina hanno descritto un'iperglobulia venosa da adrenalina. Meyer afferma di aver osservato un'associazione di policitemia con l'arterite obliterante che anch'essa si lega spesso all'iperadrenalinemia.

Inoltre uno dei gruppi più numerosi delle policitemie è costituito dalle forme a tipo ipertensivo descritte da Geisböck, caratterizzate da una poliglobulia strettamente legata all'ipertensione arteriosa, che numerosi autori considerano come l'espressione clinica dell'iperadrenalinemia.

In un ampio lavoro Mandelstamm ha voluto studiare l'azione dell'adrenalina sul sistema ematopoietico concludendo con la ipotesi che l'adrenalina agisce più come tossico che come ormone.

Anch'egli constata l'influenza immediata dell'adrenalina nel processo di formazione delle cellule sanguigne nel senso di un aumento della leucopoiesi e linfopoiesi.

*
* *

Come è facile constatare da quanto abbiamo detto fino adesso per quel che riguarda l'azione dell'adrenalina sull'emopoiesi regna la più grande disparità di vedute. In questo campo la contradizione tra i risultati sperimentali dei vari AA. arriva ad un punto tale che non è difficile per ogni dato sperimentale trovare ricerche che conducano a conclusioni esattamente opposte. Non è difficile, a mio modo di vedere, trovare una causa, anzi molteplici cause a queste contraddittorietà di risultati che a prima vista può sem-

brare inspiegabile. Il difetto fondamentale d'impostazione delle ricerche che sono andato fino ad ora esaminando è quello di aver voluto risalire dal quadro ematico ottenuto alla supposta corrispondente funzione del midollo osseo. Ora, se un tal modo di procedere può essere causa di errori di interpretazioni anche gravi agendo con sostanze che direttamente ed esclusivamente facciano sentire la loro azione sul sangue e sugli organi ematopoietici, non è difficile comprendere di quante cause di errore possa disseminare il terreno d'indagine un ormone che come l'adrenalina svolga contemporaneamente la sua azione, sul midollo osseo, sul centro circolatorio, sul tono della parete vasale, sui centri neurovegetativi, sullo stato di contrattilità della milza, sullo stato di contrazione o meno delle vene sovraepatiche, sul ricambio, ecc.

Mi è sembrato che l'unico artificio di tecnica che potesse girare le insormontabili difficoltà sopraddette, fosse l'osservazione diretta delle risposte di culture di midollo osseo in vitro all'adrenalina direttamente aggiunta al mezzo di cultura. Credo opportuno prospettare subito l'obbiezione grave che a un genere simile di esperimenti può venir mossa. Certamente un frammento di midollo osseo sopravvivente in vitro non può essere paragonato neppure lontanamente all'organo corrispondente in vivo, e qualunque illazione diretta dall'osservazione in vitro, alla fisiopatologia dell'organo in vivo è destituita di ogni fondamento scientifico. Quando però, come nel mio caso, si tratta di scindere ogni azione nervosa, umorale e circolatoria, da quello che può essere l'azione diretta sulle cellule mieloidi di una determinata sostanza, allora noi vediamo che un tale metodo di studio, possa, se non risolvere il problema, portare dei dati che, affrontati con le altre condizioni esistenti in vivo costituiscano un punto fermo per la risoluzione del problema stesso.

La tecnica usata fu quella di Carrel per le culture di tessuti in vitro: un frammento di midollo di cavia veniva espiantato in plasma omologo eparinato, e su di esso veniva saggiata l'azione della comune adrenalina sintetica al millesimo diluita ulteriormente 1:2 - 1:3 - 1:4, in modo che, aggiunta in parti uguali al plasma, si ottenne una diluizione finale 1:4 - 1:6 - 1:8.

In una mia nota precedente alla Società Italiana di Biologia Sperimentale (seduta del 22 maggio 1935) esposi brevemente i risultati di queste esperienze unitamente agli altri di mie ricerche personali, commentate nel corso di questa mia pubblicazione.

Mi sembra opportuno riprendere la trattazione di quelle mie esperienze allo scopo di ben giudicare quale interpretazione e quale valore debbasi dare ad esse. Veniamo ora alla descrizione dei risultati ottenuti.

L'adrenalina usata a più forte concentrazione e cioè la comune al millesimo, e diluita ulteriormente nel plasma 1:4 - 1:6 provoca nella cultura una netta inibizione con assenza quasi assoluta di alone periferico intorno all'espianto di midollo. L'adrenalina usata a più debole concentrazione ad iniziare cioè dalla diluizione 1:8 permette il formarsi di un lieve alone, non ricco ed esteso quanto i controlli. È stato possibile osservare in queste culture che la quasi assoluta totalità delle cellule che compongono l'alone sono di natura linfoide. Riassumiamo in un solo termine di linfoide le forme puramente linfocitarie e quelle che più particolarmente potrebbero trovar posto fra le monocitarie.

Non ci crediamo autorizzati a più sottili distinzioni nel campo delle cellule che abbiamo genericamente definite monocitarie, non permettendo l'osservazione in cultura le sottili analisi citologiche possibili sullo striscio. Possiamo però affermare che circa la metà di queste cellule a tipo monocitario possono essere classificate come monociti istioidi pur non raggiungendo il tipo classico clasmatocitoide che assume l'emoistioblasto in cultura.

Risulta chiaro da queste esperienze una netta azione inibente dell'adrenalina sulle capacità migratorie delle cellule della serie granulosa. Tale azione inibente, però, a forte concentrazione, colpisce anche la serie linfocitaria. Questo fatto osservato in vitro può essere trasportato al vivente solo se ristretto ai termini come è stato sopra enunciato.

Ben più difficile risulta una deduzione circa l'azione dell'adrenalina sulla funzione emopoietica in vivo. È noto come le prime fasi di sviluppo di una cultura di midollo osseo non corrispondano altro che ad un'attività puramente migratoria delle cellule, non essendo ancora in giuoco, nè moltiplicazione cellulare, tanto meno fatti di maturazione. Ciò appunto impedisce qualunque conclusione in merito alla emopoiesi.

Se però si considera che abitualmente in vitro l'esaltazione o la diminuzione di una determinata attività di un dato stipite cellulare corrisponde abitualmente ad un'azione analoga su tutte le altre sue funzioni, possiamo in via ipotetica ammettere che realmente l'adrenalina inibisca lo sviluppo della serie granulocitica e non vediamo ragioni plausibili per non ammettere che anche nel vivente avvenga un fenomeno analogo, fermo restando che intendiamo riferirci solo ed esclusivamente alla maturazione cellulare, non prendendo in considerazione tutti gli altri fattori umorali nervosi e circolatori che nel vivente entrano in gioco.

A conferma di questo modo di vedere sull'azione inibente dell'adrenalina, stanno i lavori già citati di altri AA. (Sanguinetti, Levi e Cervello) che hanno potuto osservare la medesima azione su altri tessuti coltivati.

3) Ormone corticale ed emopoiesi.

Sull'influenza dell'ormone corticale sull'emopoiesi abbiamo una letteratura non molto vasta, in compenso i risultati sono più concordi che per l'adrenalina, non solo ma i rapporti fra l'emopoiesi e le ghiandole surrenali hanno un particolare valore per la patogenesi di numerose forme di policitemia.

Ollino ha osservato che gli estratti surrenali aumentano la vitalità del midollo osseo, in misura maggiore degli estratti ipofisari e tiroidei. Benda, Gibson, Sergent e Durant ammettono ugualmente che gli estratti surrenali esercitino un'azione specifica sulla riglobulizzazione del sangue. Anche gli estratti cortico-surrenali che non contengono adrenalina stimolano la funzione ematopoietica e determinano la poliglobulia (Huth).

L'importanza dell'elemento surrenale nel meccanismo della poliglobulia appare confermato dalla Clinica, essendo noti numerosi casi in cui le lesioni surrenali producono poliglobulia. Pende osservò questo sintomo in numerosi casi di ipersurrenalismo. Hutchinson e Müller lo constatarono in rapporto con l'iperplasia dei surreni. Antonelli notò un tumore delle surrenali con policitemia rubra. Fischer cita un caso di poliglobulia secondaria ad un tumore maligno surrenale con virilismo. Khavine ha descritto un caso

di virilismo surrenale con iperglobulia per un adenoma dei surreni. Giffin ed Allen osservarono l'associazione di ipernefroma con policitemia.

Hans Gunther osservando un caso di poliglobulia associata a numerosi sintomi diencefalici ed endocrini, particolarmente surrenali, rimase incerto se la poliglobulia dovesse attribuirsi all'ipersurrenalismo o alle lesioni diencefaliche.

A lato dei casi di ipersurrenalismo con poliglobulia devono essere ricordati i casi di iposurrenalismo con diminuzione di globuli rossi e con l'anemia, come si osserva specie nella fase terminale del morbo di Addison, nella cachessia addisoniana, legata alla disfunzione delle surrenali.

Laederich, Mamon e Beauchesne hanno recentemente descritto un caso di adenoma surrenalé che si traduceva con la più tipica sindrome di iposurrenalismo (ipotensione arteriosa, astenia, melanodermosi, cachessia) ed anche in questo caso i globuli rossi erano notevolmente diminuiti (3.250.000).

Pico ha trovato nell'insufficienza surrenale una diminuzione del volume del sangue ed un difetto di resistenza globulare. Stephan e Richard, avendo rilevata una stretta connessione tra la sindrome addisoniana e l'anemia perniciosa progressiva, attribuiscono quest'ultima affezione alle lesioni surrenali. Un fattore surrenale può invocarsi, sia nelle lesioni sperimentali ed anatomo-patologiche dei nuclei tubero-infundibolari, che nelle sindromi ipofisarie, e può chiarire il meccanismo della policitemia che con particolare frequenza si osservano in queste affezioni.

Cushing ha rilevato che gli adenomi basofili dell'ipofisi si accompagnano spesso ad una marcata tendenza alla policitemia. Numerosi dati sperimentali e clinici ci parlano per una supplenza funzionale tra l'ipofisi e le surrenali.

L'adenoma basofilo dell'ipofisi nel morbo di Cushing provocando un'insufficienza ipofisaria si esprime di regola con una sindrome d'ipersurrenalismo, cioè con l'ipertensione arteriosa, ipertricosi, glicosuria, ecc.; in questi casi si ha netta la disposizione alla poliglobudia.

*
* *

Considerazioni analoghe a quelle fatte per l'adrenalina mi hanno indotto a studiare con la tecnica delle culture in vitro l'azione sul midollo osseo dell'ormone corticale.

La tecnica è stata identica a quella usata per le culture trattate con adrenalina. In un gruppo di culture allo scopo di avere un'azione più diretta dell'increto della corticale surrenale, al limite della goccia di plasma veniva posto un frammentino di tessuto corticale.

Ritenemmo in seguito di ricorrrere ai prodotti del commercio che si dimostrarono più adatti allo scopo. Come estretto corticale adoperammo il « cortical » estratto totale che controllai io stesso non possedere adrenalina.

Le culture di midollo osseo affrontate con un espianto di tessuto corticale presentarono uno sviluppo infinitamente più rigoglioso che non i controlli. In corrispondenza dello espianto corticale l'alone era costituito in gran parte di forme cellulari mieloidi, specie granulociti.

Le culture di midollo osseo trattate con estratto corticale presentarono anch'esse uno sviluppo molto più rigoglioso delle culture controllo, poco inferiore alle culture precedenti. In esse si aveva un assoluto predominio delle forme mieloidi, non solo ma in alcune culture l'alone negli strati più peri-

ferici era costituito quasi esclusivamente di granulociti. Tali cellule non solo partecipavano quasi esclusivamente alla formazione dell'alone, ma si presentavano già dopo 24 h. ad uno stadio di maturità molto superiore che non di norma. Infatti tali cellule presentavano nuclei molto più picnotici ed in numero fino a 4-5-6 per cellula.

Non si può assolutamente parlare in questo caso di parziale inibizione dell'ormone sulla serie linfatica con rispetto della serie granulocitica, ma si deve invece ammettere una vera e propria azione stimolante sulle forme immature e specialmente mature della serie granulocitica stessa.

Questo risulta non tanto dalla grandezza dell'alone nelle culture allestite con la tecnica usuale quanto dal comportamento delle culture affrontate di midollo osseo e corteccia surrenale, in questo caso i risultati sono decisivi in materia. Circa l'induzione, dal risultato detto all'eventuale azione dell'ormone sull'emopoiesi in vivo, non avremo che da ripetere qui parola per parola quanto già abbiamo detto per l'adrenalina. Per le stesse ragioni, quindi, e con le stesse riserve possiamo ammettere come probabile che l'ormone corticale agisca in vivo stimolando la produzione di elementi della serie granulosa.

4) Surreni ed azione antitosso-infettiva.

I sostenitori delle proprietà antitossiche e anti-infettive della corticale si fondano sulla dimostrazione della tossicità del sangue degli animali surrenoprivi (Brown-Séquard, Marino Zuco, Abelous e Langlois, Boinet, Gourfein e Mariani) e dalla diminuita resistenza di tali animali verso intossicazioni batteriche e veleni svariati.

Già da molto tempo è noto che gli animali decapsulati, come l'uomo nel morbo di Addison, presentano una spiccata diminuzione della tolleranza verso svariate sostanze tossiche ed una maggiore predisposizione alla morbilità per cause infettive. Numerose esperienze ed osservazioni sono seguite onde chiarire il problema.

I. Camus e Porak hanno osservato che conigli decapsulati presentano dell'ipereccitabilità con dosi di stricnina che non impressionano i conigli normali, e muoiono con delle crisi convulsive sotto l'influenza d dosi che danno solo ipereccitabilità passeggera agli animali controllo.

Marmoston, Gottsmann e Perla hanno potuto dimostrare che la dose minima letale di istamina per i ratti normali è in media di gr. 0,90 per Kg. di peso, e che tale dose si riduce a gr. 0,15 dopo decapsulazione, si innalza al normale se si somministra dell'ormone corticale. Analoghi risultati hanno avuto Houssay e Marenzi sia per quanto riguarda la tolleranza all'istamina sia per quella alla morfina.

Albanese conferma questi risultati per quanto riguarda la neurina.

Questi risultati concordano con quelli di altri numerosi AA. con le più svariate sostanze; con la florizina (O. Schwarz), con l'adrenalina (O. Schwarz, Noyous, Nogaki), con la colina (Loevi e Gettwert) con la morfina (Lewis, W. I. M. Scott, Giusti), con l'istamina (H. H. Dales, Banting e Gairus), ecc.

Albanese, Abelois e Langlois hanno osservato inoltre che l'estratto di muscolo degli animali decapsulati è tossico e determina, iniettato ad altri animali decapsulati, accidenti mortali. In base a questi fatti l'astenia degli addisoniani viene spiegata da Abelous e Lassalle con li presenza di sostanze che le

capsule surrenali non potrebbero più distruggere o neutralizzare, le quali sostanze avrebbero un'azione curarizzante sulle fibre muscolari.

Risultati apparentemente discordi erano stati osservati da Rogoff il quale ha visto che i ratti sopravvivono indefinitamente alla doppia surrenalectomia e non si mostrano più sensibili dei controlli alla morfina; ciò si spiega con l'esistenza di surrenali accessorie.

Ugualmente appena abbozzato è ancora il capitolo dei rapporti esistenti fra surreni e immunità antibatterica essendovi solo delle conoscenze frammentarie sulla diminuita resistenza degli animali decapsulati alle malattie infettive. Concordemente Hartmann e Brownell, Hartmann, Perle e Marmostan, Gottsmann, Scott e Bradford, Scott, Hartmann e Brownell hanno riscontrato che la dose minima letale di vaccino tifico risulta aumentata negli animali decapsulati e trattati con ormone corticale, in confronto ai controlli decapsulati ma non trattati; analogamente Hartmann e Meerle Scott hanno potuto constatare un aumento di resistenza alle infezioni sperimentali, sia acute che croniche provocate con il bacillo del tifo e con lo stafilococco aureo, allorchè gli animali decapsulati vengono trattati con dosi sufficienti di ormone corticale.

Gli estratti corticali sono stati inoltre adoperati in numerose forme infettive.

Secondo Grieco gli stati infettivi acuti possono essere efficacemente combattuti col trattamento ormonico surrenale, trattamento usato dallo Zwemer anche nelle intossicazioni intestinali.

Demole recentemente ha descritto due casi nei quali l'estratto di corteccia surrenale fu usato con successo, in un caso si trattava di una broncopolmonite con ittero, in un altro di broncopolmonite con pericardite e nefrite, in ambedue i casi si trattava di un'infezione localizzata che gradatamente aggredì tutto l'organismo.

Langecker e Singer hanno fatto ricerche sui topi bianchi provando l'azione degli estratti di surrene nell'infezione streptococcica, ed hanno visto che l'alimentazione con piccole quantità di surrene e di fegato aumenta la durata della vita dopo l'infezione con una quantità di streptococchi appena mortale, un piccolo aumento però della dose infettiva rende inattiva la nutrizione. Midollo osseo, milza, cuore, muscoli scheletrici e rene sono inattivi.

Baccarani raccomanda estratti totali di surrene nelle malattie infettive acute e sopratutto durante la loro convalescenza, nella quale egli ammette una ipofunzione surrenale.

Un altro elemento sulla possibile influenza dei surreni nelle intossicazioni ci viene dato dalle esperienze di altri AA. che riferiscono i fatti della ipertrofia della corteccia surrenale nell'avvelenamento cronico da diverse sostanze e nelle autointossicazioni come l'uremia (Mac-Kay, Darré).

Hartmann, Frank e Scott, iniettando l'ormone corticale (cortina) a ratti surrenalectomizzati hanno osservato una maggiore resistenza ai bacilli del tifo e allo stafilococco aureo in tali animali rispetto ai controlli.

Ciambellotti ritiene che l'ormone corticale abbia una sicura azione antitossica, infatti ha visto che le dosi terapeutiche di « Cortical » permettono la sopravvivenza a dosi di acetato talloso sicuramente mortali ed il rapido ristabilimento del coniglio e del cane in preda a gravi fenomeni tossici ad andamento progressivo. Si confermò questi risultati sperimentali, con osservazioni cliniche.

Rowntree osservò in pazienti trattati con ormone corticale un aumento di resistenza alle infezioni, intossicazioni ed interventi chirurgici.

De Candia e Frola hanno visto che, in tutte le serie ed in tutti i gruppi, gli animali trattati con ormone corticale hanno presentato di fronte all'infezione sperimentale, tranne in un caso, non solo una resistenza nettamente superiore a quella degli animali non trattati, ma, mentre tutti i controlli sono morti in seguito alle iniezioni di germi, numerosi animali trattati con ormone sono riusciti invece a superare la grave infezione. Per quanto riguarda le ricerche sull'uomo, i risultati concordano con quelli ottenuti con gli animali.

Scott, Bradford, Hartmann F. A. e Mc Loy, in base a loro ricerche personali con animali trattati con tossina difterica per la cavia, con tripanosomi per ratti, pneumococchi per topi, tutti con estratto di corteccia surrenale, non credono di poter condividere le idee di altri AA. in merito all'azione antitossica ed antiinfettiva dell'ormone corticale, poichè in nessun caso essi videro un aumento del potere di resistenza dopo trattamento con estratto.

Non sono mancate esperienze con l'adrenalina onde svelare una sua possibile azione antitossica.

Panella ha visto che l'adrenalina ritarda l'apparizione dei sintomi dell'intossicazione curarica. Marie ha osservato che l'adrenalina aggiunta alla tossina tetanica ne neutralizza 50 dosi mortali, aggiungendo una traccia di estratto surrenale la neutralizzazione è impedita, l'A. ne deduce che l'adrenalina ossidata ha perduto il suo potere antitossico.

Secondo Tawara viceversa l'iniezione di adrenalina non basta a impedire nel sorcio l'azione di certe tossine come la tetanica, se però si mescola l'adrenalina alla tossina questa viene neutralizzata, quindi non si tratterebbe di una proprietà specifica dell'adrenalina ma probabilmente dell'azione dell'HCl incorporato a queste sostanze per assicurare la conservazione.

Non sono mancati numerosi studi per cercare di spiegare il meccanismo di funzione dei surreni in questa presunta funzione protettiva. La Grutta pensa che il meccanismo d'azione dell'ormone corticale sulla resistenza alle intossicazioni, potrebbe essere in rapporto sia con processi di neutralizzazione chimica, oppure più verosimilmente, col meccanismo di scissione delle sostanze tossiche stesse; ingranando così il meccanismo della disintossiazione di queste sotanze nel complesso delle funzioni ossidative dell'organismo; ma tutto ciò non può considerarsi allo stato attuale che come ipotesi di lavoro.

Diversi altri AA. richiamarono l'attenzione sul valore che possono avere in questi fenomeni i lipoidi e la colesterina. Fra le attribuzioni della corticale, la più probabile se non la meglio conosciuta pare essere la formazione dei lipoidi, e sembra che per questa funzione la corticale sia indispensabile al mantenimento dell'esistenza. Può essere anche che per mezzo di questa secrezione la surrenale giuochi una funzione importante nella neutralizzazione dei prodotti esogeni ed endogeni.

Altri AA. ritengono che le capsule surrenali intervengano nelle difese organiche mediante la regolazione del metabolismo e della circolazione (Stewart, Marañon e Carrasio).

Non è senza importanza il fatto che durante il digiuno si ha una più o meno intensa diminuzione del peso dei vari organi, soltanto le capsule surrenali aumentano di peso e di volume (Carrison), aumento imputabile forse,

a mio modo di vedere, all'azione neutralizzante dei surreni verso i prodotti di autolisi dei tessuti in conseguenza dell'inanizione. Infatti secondo le esperienze di De Barbieri e Gambaro l'ormone cortico surrenale, preparato secondo la tecnica di Swingle e Pfiffuer aumenta la resistenza delle cavie all'inanizione acuta.

Che la corticale possa stimolare la crescita dei tessuti non è nuovo. Occhipinti aggiungendo la corticale ai terreni in cui coltivava la digitalis purpurea ha visto non solo aumentare la vivacità di crescita della pianta ma anche aumentato il potere sul cuore dei suoi glucosidi. Si sa che la corticale accelera inoltre la metamorfosi dei germi.

Neppi ha visto che la fermentazione prodotta dal Saccaromyces in presenza di endocorticalina, s'inizia più rapidamente che nel liquido controllo e procede più intensamente. L'A. ritiene che nell'endocorticalina sia una sostanza che stimola la fermentazione del glucosio, tale proprietà non viene distrutta riscaldando l'endocorticalina.

È interessante qui riportare l'osservazione di Levi e Cervello, specie dato il carattere delle ricerche mie personali: l'adrenalina aggiunta al plasma in cui sono coltivate delle cellule arresta lo sviluppo delle medesime alla fine del secondo giorno; mentre trasportando le cellule viventi in altro plasma esse riprendono a svilupparsi.

Da altri AA. si è confermato che l'adrenalina limita l'attività delle cellule coltivate; se il tessuto si trapianta in altro mezzo ove non sia adrenalina l'attività si ridesta (M. e W. Levis).

Sanguinetti analogamente vide che l'adrenalina inibisce l'accrescimento dei nervi in vitro.

*
* *

Un'azione difensiva delle surrenali in tutti gli stati tossici e infettivi risulta quasi concordemente da tutti i lavori che siamo andati analizzando.

Mi è sembrato opportuno analizzare con la medesima tecnica delle culture in vitro qualche aspetto della così detta azione antitosso-infettiva delle capsule surrenali, ed a questo scopo le culture del midollo osseo vennero inficiate con bacilli del tifo.

Fu usata una brodocultura di 24 ore diluita 1:40; ad ogni cultura ne veniva aggiunta una goccia. L'inficiamento è stato anche praticato immergendo i frammenti di midollo osseo nella sospensione batterica, prima di deporli nella goccia di plasma eparinato. La brodocultura in questi casi veniva diluita 1:10.

Alcune culture così infettate dopo 24 h. di termostato a 37°, venivano aperte sterilmente e capovolte su piastre di gelatina mantenute qualche giorno a temperatura ambiente.

Alcune di queste culture infettate vennero trattate con adrenalina al millesimo diluite ulteriormente 1:8, altre con cortical.

Nella descrizione dei fatti osservati dobbiamo distinguere quelle in cui i bacilli del tifo furono aggiunti al plasma e quelle in cui il frammento di midollo prima di essere messo in cultura fu immerso nella sospensione di germi. Ricordiamo che nel primo gruppo di esperienze la brodocultura venne diluita 1:40, mentre nel secondo gruppo fu necessario usare una concentra-

zione più forte per determinare l'inquinamento della cultura; tale conentramento fu come abbiamo detto di 1:10.

I due gruppi di cultura si trovavano dunque in differenti condizioni rispetto ai germi, infatti nelle prime le cellule si trovarono a migrare in un mezzo già abbondantemente inquinato, mentre nel secondo gruppo le cellule si diffusero nella cultura di pari passo con i germi.

Abbiamo dunque potuto osservare: Nelle culture trattate con adrenalina la cultura presentò già dopo 24 h. tutto intorno all'espianto un alone di cellule necrotizzate in mezzo a cui non fu possibile rilevare la presenza di bacilli, intorno a questa zona perfettamente, quasi geometricamente circolare, e per tutta l'estensione della goccia di plasma si osservò una serie infinita di grupetti di germi, gruppetti che si presentarono più addensati nel contatto immediato dell'alone necrotico.

Viceversa nell'altro gruppo di esperienze non fu possibile rilevare il caratteristico aspetto circolare dell'alone necrotico e dei fiocchetti. Le cellule presentarono ancora una certa vitalità anche dopo 48 h., pur presentando segni evidenti di sofferenze quanto, e forse anche più, dei controlli. Tanto nell'uno che nell'altro gruppo di esperienze le cellule dell'alone erano in maggior quantità che non nelle culture di sola adrenalina alla medesima concentrazione e senza germi.

Le culture seminate su piastre di gelatina e mantenute a temperatura ambiente fecero osservare dopo 4 o 5 giorni uno sviluppo di gran quantità di colonie di bacilli tifici; tali colonie si presentarono di dimensioni maggiori che non i controlli.

Anche nel caso del midollo trattato con estratto corticale dobbiamo distinguere quanto si è potuto vedere nelle culture in cui fu aggiunta una goccia di sospensione batterica diluita 1:40, e in quella viceversa in cui l'espianto midollare fu immerso nella sospensione batterica diluita 1:10. Nel primo gruppo le culture presentarono segni notevoli di sofferenza, tanto che quasi tutte le cellule erano necrotizzate, ma mentre nei controlli le culture erano in totalità necrotizzate in quelle con estratto corticale era ancora possibile rilevare gruppi di cellule che pur dando segni di sofferenza ciononostante presentarono ancora una discreta vitalità permettendo l'assunzione delle sostanze coloranti.

In tutto l'alone si poteva notare uno sviluppo abbastanza rigoglioso e diffuso di germi, che si presentarono in maggior numero proprio in vicinanza ai gruppi cellulari sopradescritti. Tali condizioni si verificarono già dopo 24 h. Anche qui fu possibile osservare i tipici fiocchetti di germi, come anche nei controlli. Tali fiocchetti si presentarono diffusamente nella cultura, e mai assunsero l'aspetto caratteristico come nelle culture con adrenalina.

Le culture di midollo osseo con estratto corticale e seminate in piastre di gelatina e mantenute a temperatura ambiente, presentarono uno sviluppo di colonie bacillari di numero e di dimensioni pressochè uguali alle culture controllo seminate nelle stesse condizioni, dimensioni però sempre inferiori alle colonie cresciute dalle culture trattate con adrenalina.

L'interpretare quanto si è potuto vedere nelle culture infette e trattate con adrenalina è molto difficile. Il problema fondamentale è qui decidere quanto spetti all'azione diretta dell'adrenalina sui germi e quanto all'azione della cultura sotto lo stimolo adrenalinico. Un'azione inibente dell'adrena-

lina sullo sviluppo dei germi è stata concordemente ammessa da molti AA. (Wroblewski, Stutzer, Marie e Ponselle, Parhon e Savini, Pesch e Strehow, Fujéte, Anderson, Happold, Mc Leod e Thomson, Taddei, ecc.).

E d'altra parte la stessa rapida necrosi dell'alone di migrazione, potrebbe facilmente essere spiegata pensando che il bacillo del tifo è poverissimo di esotossine e che libera endotossine soltanto lisizzandosi. Un'aumentata batteriolisi dell'adrenalina in vitro potrebbe produrre questo fenomeno, e certamente lo svolgersi di una batteriolisi entro il campo dello alone di migrazione va senz'altro ammessa, in base all'assenza completa di germi nell'alone che noi abbiamo già descritto. Però non tutto quanto abbiamo descritto nelle culture può essere interpretato in un modo così semplicistico. Il regolare disporsi dei fiocchetti di germi agglutinati attorno all'alone, porta ad ammettere un'azione diretta di cui sia causa principale, o per lo meno intermediaria l'alone stesso di migrazione.

Tre spiegazioni sole ci sembrano ammissibili:

1) la presenza di cellule potenzia l'azione dell'adrenalina. Questo ci sembra poco probabile specialmente se si pensa che l'adrenalina ha un'azione batteriolitica ed inibente la crescita, ma non un'azione agglutinante. Nel mio caso che si tratti di vera e propria agglutinazione e non di flocculazione preceduta da batteriolisi lo dimostra il fatto che i germi agglutinati hanno dato floride culture con la tecnica già da noi sopra descritta;

2) l'adrenalina stimola la produzione di agglutinine in vitro;

3) l'adrenalina favorisce la liberazione degli anticorpi preformati durante lo sviluppo dell'alone.

Tra queste due ultime ipotesi dare un giudizio è difficile e solo ulteriori esperienze lo consentiranno di fare.

Per quel che riguarda i fenomeni nelle culture trattate con ormone corticale l'interpretazione è non meno difficile. Anche qui è da prendere in considerazione per prima cosa l'azione diretta dell'ormone sul germe. Mentre per l'adrenalina esistono lavori tassativi in proposito, per l'ormone corticale dobbiamo ragionare per analogia.

Difatti si sa, come abbiamo già detto nella bibliografia, che l'ormone corticale stimola la crescita di piante (Occhipinti), di fermenti (Neppi), ecc.

Non possiamo quindi affatto escludere che a questo sia dovuto l'apparente rigoglio di germi nelle culture trattate con ormone corticale. Quanto però abbiamo osservato a carico delle cellule non può essere spiegato che con una vera e propria maggior resistenza delle cellule stesse alla tossina tifica.

Questo fatto del resto dimostrato dalle nostre esperienze non fa che confermare quanto abbiamo visto già dimostrato da numerosi AA. i quali concordemente affermano un'azione antitossica e antiinfettiva dell'ormone corticale.

Conclusioni.

I dati di fatto osservati possono essere così sintetizzati:

a) L'adrenalina in cultura inibisce la migrazione di tutti i tipi di cellule mieloidi. Tale inibizione, proporzionale direttamente alla concentrazione dell'ormone nel plasma, colpisce molto più spiccatamente la serie granulosa di quella linfocitaria e monocitica. Tale elettività è così notevole che

permette di ottenere con determinate concentrazioni (circa 1/8000) un alone scarso costituito quasi esclusivamente di cellule linfoidi e monocitarie.

b) La presenza di adrenalina non difende la cultura da germi del tifo esistenti nel medium per quel che riguarda l'effetto ultimo: cioè la sopraffazione della cultura stessa da parte dei germi. Essa però provoca un'agglutinazione dei germi stessi in seno al plasma molto più notevole di quel che si verifica nei controlli. Tale agglutinazione non impedisce la vitalità dei germi tanto che si possono ottenere subculture di controllo rigogliose.

c) Tanto l'aggiunta di estratto corticale, quanto espianti affrontati di corteccia surrenale favoriscono la migrazione di tutti i tipi di cellule mieloidi. L'alone di migrazione è precoce, esteso e rigoglioso. Tale stimolazione appare nettamente elettiva per la serie granulocitica che arriva in alcuni punti ad essere la costituente quasi esclusiva dell'alone di migrazione. Prevalgono forme prossime alla maturazione.

d) Anche l'estratto corticale non impedisce che una dose di germi, sufficiente ad uccidere le culture controllo. sopraffaccia dopo un certo tempo la cultura in esperimento. A parità di tempo questa si presenta però meno lesa e sull'alone residuano gruppi di cellule conservate. Ciò in apparente contrasto con il fatto che i germi non presentano fatti di agglutinazione paragonabili a quello delle culture precedenti. È difficile dire se sia esatta l'impressione di un più rigoglioso sviluppo dei germi e se questo sia dovuto alla mancata agglutinazione.

Per quel che riguarda un eventuale trasporto all'animale vivente delle osservazioni sopra riassunte non ripeteremo qui le numerose obiezioni, già sopra enunciate, che possono esser fatte ad un tal modo di procedere. Resta però ben inteso che tali obiezioni mantengono in pieno il loro valore e che quanto diremo prescinde naturalmente da tutti gl'innumerevoli fattori umorali, nervosi, circolatori, ecc. Va però anche ricordato che quanto è osservabile in vitro; appunto perchè prescinde da tutti questi fattori, assume il valore di un'analisi biologica esatta di un solo fattore, che è precisamente rappresentato dalla risposta cellulare all'applicazione diretta dello stimolo ormonico.

*
* *

Ringrazio vivamente il prof. Torrioli che nel corso del lavoro mi ha guidato e consigliato.

RIASSUNTO.

Studiando mediante la tecnica delle culture in vitro, l'azione degli ormoni surrenali sul midollo osseo normale ed in presenza di bacilli del tifo, in base anche all'osservazione della bibliografia sull'argomento, l'A. ritiene che l'adrenalina inibisca la maturazione e l'immissione in circolo dei leucociti maturi, specie di quelli della serie granulocitica, e prospetta la possibilità di una stimolazione della produzione di agglutinine. L'ormone corticale viceversa stimola la maturazione e l'immissione in circolo delle cellule della serie granulocitica e sembra esplicare azione antitossiinfettiva.

BIBLIOGRAFIA.

LUCIEN M., PARISOT J., RICHARD G. *Traité d'endocrinologie*, 1920.
NEUSSER. Noth. speziale Pathol., 1897, Bd. XVIIII, p. 2.
PENDE. *Endocrinologia*, quarta ediz., 1934.
PERRIN e MORLOT. Bull. Acad. de Méd., 1, oct. 1918.
HANNS. Gazette méd. et Rev. d'Hyg. soc. de Strasbourg, sept. 1922, p. 387.
HURST. The Brit. Med. Journ., 19, 1, 1924.
STEPHAN. München. Mediz. Woch., T. LXXII, n. 16-17, 4, 1925.
LAIGNEL LAVASTINE e R. PORAK. Soc. Méd. Hôp., 5, VII, 1918, p. 717.
MARANON. Soc. exp. de Biol., 17, XII, 1915.
ID. Soc. exp. de Biol., 18, X, 1912.
CIONINI A. Minerva Medica, 1932, u. 43, p. 565.
VIALE. Endocrinologia e pat. costit., 2, 195-199, IX, 1927.
BARTA. Ztschr. f. Klin. Med., 112, 371, 378, 1930.
BORCHARD. Citato da BARTA, loc. cit.
CIONINI M. Arch. di Farmac. sperim., XX, p. 321, 15, X, 1915.
CAREY E. L., BRITTON S. W. Proc. of the Amer. Physiol. Soc., 1932.
ID., ID. The Amer. Journ. of Physiol., vol. 102, 1932.
PARISOT J. C. R. Soc. Biol., T. LXXII, p. 79, 1912.
NORMAN FREEMAN. Amer. Journ. of Physiology, 1933.
DONINI e SOLDI. R. Cl. Med., 1933, 1365.
DANUL e POPPER. Ann. Méd., XI, 1921.
REICHER. Polsk. Arch. Med., 1925.
PLATZ. Zeitsch. f. gesam. exper. Mediz., XXX, XI, 1922.
LEVI G. e CERVELLO. Arch. di Fisiol., 15, 219, 1917.
MANDELSTAMM M. Wirchow's Arch. path. anat., 261, 858-880, 1926.
GREPPI E. Congresso di Medicina Interna, Roma, 1932.
IZQUIERDO e CANNON. The Amer. Journ. of Phys., 1928.
BENHAMOU, MARCHIONI e NOUCHY. C. R. Soc. de Biol., vol. 170.
HUTH, LESANG, 1930.
ANTONELLI. Minerva Medica, dicembre 1922.
KHAVINE. Revue fr. d'Endocr., 1931.
FISCHER. Wien Klin. Woch., 1930.
ID. Le sang, 1930.
GUNTHER H. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1929, v. 165.
LAEDERICH, MANON et BEAUCHESNE. Bul. et mém. Soc. des Hôpitaux, 9, XII, 1932.
PICO O. M. C. R. Soc. de Biol., 1926.
CUSHING. Pathologica, 1932.
MARMOSTON, GOTTSMANN e PERLA. Proc. exper. Biol. a. Med., 1931.
HOUSSAY B. A., MARENZI A. D. Rev. Soc. Argent. Biol., vol. VII.
MAC KAY E. M. Journ. of Pharmac., vol. 43, 1931.
ID., ID. C. R. de la Soc. de Biol., vol. 107.
ABELUS e LASSALLE S. R. Soc. Biol., n. 25, p. 998, 1929.
SCHWARZ. Citato da DE CANDIA e FROLA, loc. soc.
LOEWI e GETTEWERT. Pflüg. Arch., 158, 155, 1914.
DALES H. Journ. exp. Path., 1, 103, 1920.
BANTING e GAIRUS. Amer. Journ. of Phys., 77, 100, 1926.
LEWIS. C.R.S.B., 1921, T. LXXV, T. LXXXIV, T. LXXXV.
NOYONS. Arch. Neer. de Physiol., 9, 283, 1924.
NOGAKI. Arch. Path. Pharm., 103, 147, 1924.
ROGOFF I. Pharm. A. exp. Thérapie, n. 25, p. 151, 1925.
HARTMANN E. A., MERLE SCOTT W. I. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1931.
HARTMANN F. A., BROWNELL K. A. Proc. of the Physiol. Society, 1931.
HARTMANN F. A., BROWNELL K. A., HARTMANN W. E. The Amer. Journ. of Physiol., v. 95, 1930.
PERLA D. e MARMOSTON I. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1931.
GOTTMANN, SCOTT e BRADFORD. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1931.
HARTMANN F. A., MERLE SCOTT W. I. Journ. of exp. Med., vol. 55, 1932.

DEMOLE M. I. Helvet. med. Acta, 1, 166, 172, 1934.
CIAMBELLOTTI F. Boll. Soc. It. Biol. Sper., vol. IX, n. 5, p. 360-362, 1934.
DE CANDIA e FROLA. Rinasc. Med., 11, 232-234, 30, IV, 1934.
SCOTT W. I. M., BRADFORD W. L., HARTMANN F. A., McLOY O. R. Endocrinologia, 17, 529-536, IX,, X, 1933.
SCOTT W. I. M. Journ. of exp. Med. Biol., 39, n. 3, S. 457-471, 1924.
LA GRUTTA. Riv. di Pat. sper., 10, 297-315, 1923.
GRIECO. Ann. It. di Chir., 1934.
ZWEMER. Endocr., 1931.
BACCARANI U. Rass. Clin. 29, 63, 65, 1930.
DE BARBIERI e GAMBARO. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., p. 458, 1933.
NEPPI B. Boll. d. Istit. Sier. Ter. Milanese, 12, 692-699, IX, 1933.
ID. Terapia, a. XXIII, p. 97, 1933.
SANGUINETTI L. R. Riv. di Patol. Nerv. e Ment., vol. 19, 1934.
SCHIMTZ e KÜHNAM. Biochem. Zeitschr., 1933.
FIANDACA. Boll. Soc. It. Biol., 1933.
ID. Bioch. e Terap. sper., 1934.
ANDERSON I. S., HAPPOLD G. C., MACLEOD I. W., THOMSON I. V. Journ. exper Biol., XXXIV, 667, 1931.
FUJITE K. Centralbl. f. Bakt. Abt. I, orig. XCIII, 31, 1925-1926.
MARIE A., POUSELLE A. C. R. Soc. de Biol., LXXVI, 643, 1914.
PARHON C. I. e SAVINI. C. R. Soc. de Biol., LXXVIII, 163, 1915.
PESCH K., STRELOW K. Biochem. Zeitschr., CXL, 353, 1923.
STUTZER M. I. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., XXII, 372, 1914.
TADDEI A. Boll. Ist. Sierot. Milanese, XI, 3, 1932.
WROBLEWSKI V. Centralbl. f. Bakt., XX, 528, 1936.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE
E TERAPIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
Direttore: Prof. A. GASBARRINI

Sindrome acuta di completa sezione trasversa del midollo spinale in giovane con sarcoma primitivo della testa del pancreas.

(Studio clinico ed anatomo-patologico).

Dott. LUIGI JACCHIA, aiuto e docente.

Sull'eccezionale rarità del sarcoma primitivo del pancreas è concorde la letteratura medica di tutti i paesi. I casi di tale affezione, sinora descritti e sufficentemente accertati, assommano ad una quarantina o poco più, sicchè anche nei recenti trattati la rarità di siffatti tumori è considerata tale da rendere il problema della loro distinzione privo di ogni interesse pratico (Oberling e Guérin).

Poichè recentemente sotto la mia osservazione è caduto un caso che alla rarità del reperto anatomico associava un quadro clinico complesso, di difficile interpretazione ed estremamente interessante, ho ritenuto opportuno ed utile dedicare ad esso uno studio dettagliato, che mi accingo a riferire. L'illustrazione di questo caso mi consentirà altresì di porre in luce e di discutere una sindrome clinica, che per l'età del paziente, in cui si è manifestata e la rapidità con cui si è stabilita, è da ritenersi, oltre che estremamente in-

teressante nel suo meccanismo etio-patogenetico, assolutamente eccezionale per la sua rarità. E passo all'illustrazione del caso.

Il giorno 4 dicembre 1935 veniva ricoverato nella R. Clinica Medica di Padova un giovane ventenne, R. Pietro, celibe, contadino. Ecco l'accurata raccolta dei suoi dati anamnestici: Nonni materni e paterni viventi e sani. Padre malato di tubercolosi polmonare e ricoverato in un Sanatorio. Madre, cinque fratelli e due sorelle viventi e sani. Uno zio paterno morto per peritonite specifica; una zia materna morta per affezione pleurica.

Nato a termine di parto eutocico, l'infermo aveva ricevuto allattamento materno. Normali i primi atti dell'infanzia. Abile alla visita di leva militare. Normali e sane le condizioni ambientali di vita. Non fumatore; astemio. Negava la lue e ogni altra malattia venerea. Non ricordava di avere sofferto dei comuni esantemi infantili.

All'età di 10 anni era stato, a quanto pare, sofferente per breve tempo per una nefrite acuta, da cui era guarito senza residuare postumi apprezzabili. Eccezion fatta per tale affezione di brevissima durata, l'infermo aveva sempre goduto di ottima salute e potuto attendere a lavori agricoli, anche faticosi, senza mai lamentare il minimo disturbo sino a circa 40 giorni prima del suo ricovero in Clinica.

Verso la fine del mese di ottobre 1935, senza causa apparente l'infermo aveva cominciato a lamentare l'insorgenza di dolori piuttosto forti alla regione del fianco D.: tali dolori, a tipo gravativo, erano soprattutto notturni, comparivano saltuariamente senza alcun apprezzabile rapporto con l'ingestione dei cibi, talora erano insistenti per qualche giorno per poi recedere, lasciando un certo indolenzimento. L'infermo aveva preso sin dall'inizio parecchi purganti, ritenendo che la causa di tali dolori fosse da attribuirsi a costipazione, l'alvo essendo divenuto stitico. I purganti non avevano sortito alcun risultato, chè anzi dopo una quindicina di giorni i dolori si erano estesi anche al fianco S., così da manifestarsi come dolori a cintura alla regione sotto-ombelicale. Siccome la sintomatologia dolorosa non lo tormentava generalmente nelle ore diurne, non coesisteva febbre e l'appetito e la forza erano ben conservati, il paziente aveva continuato a lavorare. La sintomatologia suddescritta era rimasta così invariata per circa un mese, durante il quale un medico consultato aveva formulato diagnosi di colite. Sembra che un secondo sanitario avesse in seguito riscontrato anche uno sfregamento pleurico, ma l'infermo non sapeva precisare in quale lato. Furono praticate in quel tempo alcune iniezioni di calcio senza alcun beneficio apprezzabile.

Alla fine del mese di novembre i dolori, sempre con gli stessi caratteri, si erano fatti rapidamente più violenti e continui, al punto di costringere il paziente ad abbandonare il lavoro. Contemporaneamente l'appetito era andato diminuendo e fu notato l'inizio di un dimagramento.

Il giorno 1° dicembre 1935 il paziente aveva cominciato ad avvertire un senso di formicolìo diffuso agli arti inferiori ed in coincidenza con la comparsa di queste parestesie aveva osservato una netta diminuzione dei dolori localizzati agli ipocondri, tanto da potere nuovamente riposare la notte. L'alvo si era fatto intanto sempre più stitico, al punto che nemmeno i purganti più energici potevano avere effetto. Nessun disturbo veniva accusato nella minzione: la diuresi era normale. Mentre assolutamente normale appariva ancora allora la deambulazione, il paziente accusava invece un lieve ottundimento della sensibilità a carico degli arti inferiori, sicchè questi gli davano la molesta sensazione di essere quasi continuamente intorpiditi. Nessun disturbo era invece lamentato a carico della motilità e sensibilità degli arti superiori.

Per tale complesso di disturbi e sofferenze, l'infermo — residente a Mestrino — aveva deciso il 4 dicembre di portarsi a Padova per subire una visita medica, che gli fu praticata in un Ambulatorio del locale Ospedale Civile. In tale occasione per la prima volta l'infermo aveva cominciato a sentire deboli gli arti inferiori e si era accorto che la deambulazione non si compiva più normalmente, perchè le punte dei piedi strisciavano sul terreno. Nell'ambulatorio dell'Ospedale gli venne riscontrata una lieve paresi (spastica?) degli arti inferiori, per cui gli fu consigliato il ricovero d'urgenza. Così ad ora tarda della sera del 4 dicembre l'infermo veniva ricoverato in Clinica Medica.

Al suo ingresso in Clinica, l'infermo era febbricitante e l'esame obbiettivo poneva già allora in evidenza uno stato di deficit motorio della metà inferiore del corpo. I movimenti del tronco erano assai difficoltati e resi pressocchè impossibili dall'insorgenza di un dolore al rachide e dal fatto che i muscoli addominali non si contraevano come

di norma. Gli arti inferiori giacevano sul piano del letto in istato di completo abbandono, con paralisi totale a D. e paresi di alto grado a S. e con diminuzione evidente del tono muscolare bilateralmente. I riflessi patellari erano presenti, ma assai indeboliti specie a D.; presenti erano pure i riflessi degli adduttori, mentre non si riuscivano a provocare i riflessi achillei, i cutanei plantari e gli addominali inferiori, bilateralmente. Non cloni. Non riflessi patologici. Ad un esame affrettato non furono allora apprezzabili disturbi evidenti della sensibilità. All'esame clinico dei vari organi interni nulla fu dato di rilevare, che fosse degno di nota.

Dopo neppure 12 ore dal suo ingresso in Clinica, cioè nel decorrere della notte fra il 4 e il 5 dicembre, i fenomeni paralitici si erano enormemente accentuati, tanto che la mattina del 5 l'infermo appariva in preda ad una totale paraplegia flaccida. Non esistevano dolori alla compressione lungo i tronchi nervosi; la sensibilità termica appariva leggermente alterata nella metà inferiore del corpo e specialmente alla faccia esterna delle gambe. All'esame della sensibilità profonda si rilevava qualche incertezza all'arto inferiore D. Evidente era un segno di Lasègue bilaterale. Persisteva un lieve movimento termico (fra 37° e 38°), con discreta tachicardia (fra 90 e 100 polsi al m'). Normale la psiche, salvo una lieve euforia. Alvo chiuso da un numero imprecisato di giorni; minzione stentata.

Dopo altre 24 ore, il giorno 6 dicembre, la paralisi della metà inferiore del corpo appariva totale e completa, sia motoria che sensitiva, e la minzione spontanea si era fatta impossibile. Riporto qui di seguito un esame obbiettivo più dettagliato, eseguito quando la sintomatologia nervosa era già pervenuta al suo periodo di stato.

« Soggetto di aspetto non sofferente, con un certo grado di euforia. Giace in decubito supino obbligato, è in discreto stato di nutrizione e sanguificazione. Mucose visibili rosee. Cute elastica. Alle regioni glutee e trocanteriche piccole chiazze di arrossamento accennano alla tendenza a formazione di piaghe da decubito. Il pannicolo adiposo è piuttosto scarso. Le masse muscolari, discretamente trofiche ovunque, sono normalmente toniche agli arti superiori, ma evidentemente ipotoniche a quelli inferiori. Sistema pilifero normale.

Non edemi apprezzabili in alcuna parte del corpo. Micropoliadenia inguinale bilaterale. Non ghiandole palpabili in altre sedi.

A carico del sistema *osteo-articolare*: non apprezzabili alterazioni a carico delle varie ossa, ad eccezione delle seguenti anomalie rilevabili a carico della colonna vertebrale. Questa presenta un evidente appianamento della normale lordosi fisiologica lombare; ponendo l'infermo a sedere e tentando di fargli eseguire movimenti di rotazione del tronco e di flessione del capo, la colonna appare un po' rigida. Non esiste cifosi in alcun punto; però le apofisi spinose della XII vertebra dorsale e della I e II lombare sono forse leggermente sporgenti sulla linea delle rimanenti apofisi. Inoltre alla palpazione l'apofisi della I vertebra lombare appare solcata, quasi bifida.

Apparato respiratorio: Torace non del tutto simmetrico, a causa di una lieve maggiore espansione dell'emitorace D. nella sua parte inferiore. Spazi intercostali normali; angolo del Louis appianato; angolo epigastrico acuto. Fremito vocale-tattile bene ed egualmente trasmesso su tutto l'ambito polmonare. Alla percussione, suono chiaro polmonare ovunque. Basi polmonari libere, espansibili. All'ascoltazione, murmure vescicolare normale ovunque, senza rumori patologici. Respiro di tipo misto, toraco-addominale: 20 atti al m'.

App. circolatorio: Itto della punta del cuore visibile e palpabile al IV spazio intercostale sull'emiclaveare S.: circoscritto, sistolico. Normali i limiti dell'aia di ottusità relativa del cuore. Non fremiti alla palpazione. Non rumori patologici all'ascoltazione. Toni cardiaci ritmici, puri, validi su tutti i focolai. Polso radiale ritmico e abbastanza valido: 96 polsi al m'. Pressione arteriosa (Riva-Rocci): Mx. 140, Mn. 90 mm. di Hg.

App. digerente: All'ispezione del cavo orale, si notano dentatura sana, ma trascurata, lingua uniformemente impaniata, riflesso faringeo presente. Esiste una lieve tonsillite lacunare cronica, con spremitura positiva ed è apprezzabile una modica atrofia della mucosa faringea.

L'addome è teso e notevolmente meteorico; è discretamente dolente alla palpazione in tutti i quadranti. Non segni di versamento liquido nel cavo addominale. A distanza dal cateterismo, l'addome è ancora più teso e dolente e si apprezza la vescica distesa e ripiena, che giunge a circa 3 dita sotto l'ombelicale trasversa. Il margine superiore del fegato si delimita con la percussione alla IV costa sull'emiclaveare D., mentre il suo mar-

gine inferiore si palpa a circa 2 dita sotto l'arco costale: per quanto è possibile apprezzare attraverso la parete tesa, sembra di rilevare una prominenza emisferica sul prolungamento dell'emiclaveare, di consistenza elastica e con i caratteri di una cistifellea distesa. Si riesce a seguire con la palpazione il margine epatico, che appare liscio, rotondo, lievemente aumentato di consistenza e indolente, sino sulla linea xifo-obelicale, che esso taglia fra il terzo superiore e il terzo medio. Non si palpa la miza: anche alla percussione, essa appare di normali dimensioni.

Sistema nervoso: Psiche e memoria integre. Normale il senso dell'olfatto. Visus normale. Non si apprezzano alterazioni grossolane del campo visivo. Normale il fondo oculare. Normali i movimenti oculari in tutte le direzioni. L'infermo riferisce di avere avuto una leggera e fugace diplopia tre giorni prima di farsi ricoverare in Clinica; ma tal disturbo non si è mai più ripetuto. Non è apprezzabile alcun deficit a carico del facciale: si osserva soltanto che la plica genio-labiale di S. appare — in condizioni di riposo — lievemente più spianata di quella di D. Nulla a carico dell'udito.

Normale la motilità del velopendolo, del faringe e della lingua: quest'ultima giace in posizione normale sul pavimento orale e viene sporta diritta.

La motilità attiva e passiva appare normale agli arti superiori, ove la forza, il tono e il trofismo muscolare sono pure normali e tuttavia migliori nell'arto di S. che in quello di D. (l'I. è mancino).

Non si osservano tremori nè scosse fibrillari. Non segni di atassia, nè adiadococinesia. Negative le prove di Stewart-Holmes e di Barany. A carico dei muscoli intercostali non sono apprezzabili segni evidenti di paresi, che invece appaiono manifesti a carico dei muscoli addominali (retti, obliquo e trasversi), tanto che l'infermo per porsi a sedere sul letto è costretto ad afferrarsi con le mani alle coperte.

Fortemente paretici appaiono anche i muscoli lombari. Totalmente paralizzati sono tutti i muscoli degli arti inferiori, i quali appaiono anche ipotonici e forse leggermente ipotrofici (specialmente quelli delle gambe, e più all'arto S. che al D.). Di conseguenza, mentre la motilità passiva è conservata e resa possibile per movimenti più ampî che di norma, quella attiva è completamente abolita.

Le sensibilità tattile, termica, dolorifica e profonda — accuratamente esaminate — appaiono perfettamente normali a carico del capo, del collo, degli arti superiori e del tronco, ove ugualmente normali sono pure il senso di posizione e le sensibilità barestesica, pallestesica e stereognostica. I disturbi della sensibilità cominciano ad un limite netto che taglia la linea mediana del corpo 4 cm. sopra la cicatirce ombelicale e si porta lateralmente con un decorso leggermente obliquo verso l'alto, d'ambo i lati simmetricamente, tagliando gli archi costali a livello del VII spazio e l'ascellare posteriore a livello della X costa e giungendo posteriormente all'altezza della I vertebra lombare. Immediatalmente sotto tal limite si osserva l'esistenza di una striscia, alta circa 1 cm., in cui la sensibilità tattile, termica e dolorifica è ancor conservata, ma fortemente attutita. Sotto tale striscia ogni sensibilità, tanto superficiale che profonda, è completamente assente.

Riflessi: Tutti presenti e normali i riflessi muscolari ed osteo-articolari a carico degli arti superiori. Pupille isocoriche, rotonde, a contorni regolari e bene reagenti a luce, convergenza ed accomodazione.

I riflessi adominali superiori si provocano bilateralmente con stimolo piuttosto intenso alle regioni ipocondriache; quelli medî ed inferiori sono del tutto assenti in ambo i lati. Assenti pure sono i riflessi cremasterici, quelli degli adduttori, i patellari, gli achillei ed i plantari. Non cloni; non Babinski, nè altri riflessi patologici. Neppure sono provocabili riflessi di difesa agli arti inferiori. All'esame elettrico dei nervi e dei muscoli, non si rileva nulla a carico degli arti superiori, mentre si osserva una lieve ipoeccitabilità tanto alla corrente galvanica che a quella faradica agli arti inferiori. Non è rilevabile reazione elettrica degenerativa ».

Il giorno 7 dicembre si procedette alla rachicentesi, che fu praticata, con l'infermo in posizione seduta, al IV spazio interlombare: si ebbe la fuoriuscita di liquido limpido, fortemente xantocromico, sotto modesta pressione (22 cm. di H_2O al manometro di Claude, con ascesa a 23-24 cm. durante la manovra di Queckenstedt). Dopo la sottrazione di soli 6 cc. di liquor, la pressione divenne quasi nulla, per risalire a 17 cm. di H_2O durante la manovra di Valsalva.

Ecco i risultati dell'esame del liquido cefalo-rachidiano allora sottratto: Colore xantocromico, trasparenza limpida, reazione alcalina. Albumina: fra 2,50 e 3 ‰ (met. Brandberg). Globuline: positiva (++) la reaz. di Nonne-Apelt (I fase) e intensamente positive

(+++) le reazioni di Pandy e di Boveri. Sostanze riducenti: 0,53‰ (met. di Hagedorn-Jensen). Al microscopico: Globuli bianchi: 6,3 per mmc. (cellula di Nageotte), nelle seguenti proporzioni: Linfociti 84 %; Polinucleati 5 %; Grandi mononucleati 4 %; Cellule endoteliali e non classificabili 7 %. Reazione dell'oro colloidale: 111233331111. Negativa la R. W.

Riporto qui di seguito alcuni altri esami, eseguiti nei primi giorni di degenza dell'infermo.

Esami di sangue: Anisocitosi e poichilocitosi di modico grado. Scarse le emazie a sostanza granulo-filamentosa (1 ogni 2 campi). Globuli rossi: 4.600.000. Emoglobina: 92 (Sahli); Valore globulare: 1; Globuli bianchi: 8000; Formula leucocitaria: Linfociti 15 %; Monociti 1 %; Granulociti neutrofili 83 %, eosinofili 1 %.

R. W. e reaz. di Meinike T. R. e K. R. sul sangue: negative.

Esami di urine: colore marsala, lievemente torbide, a reazione acida. P. S. 1020. Sieroalbumina: lievissime tracce. Indacano: presente (++); Urobilina: presente (1:3); Zucchero: assente; Acetone: assente; Pigmenti biliari: assenti. All'esame microscopico del sedimento: Urati amorfi e grande quantità di germi. Alcune cellule delle ultime vie urinarie e qualche globulo rosso ben conservato.

Esame radiologico del torace: Velatura poco omogenea degli apici. Sensibile rinforzo della trama vasale ai lobi superiori e delle ombre ilari. Qualche piccola calcificazione amorfa alla sottoilare D. Cuore ed aorta normali (prof. Perona).

Radiografie della colonna vertebrale: Normale la disposizione delle vertebre dorso-lombari. Di uguale ampiezza i menischi. Solo lo spazio intervertebrale fra VIII e IX dorsali sembra lievemente ridotto. Non alterazioni morfologiche o strutturali delle vertebre. Normali le sincondrosi sacro-iliache (prof. Perona).

La sintomatologia clinica presentata dal nostro infermo era dunque — come si è visto — tutta a carico del sistema nervoso ed orientava il concetto diagnostico verso un processo patologico che sezionasse nettamente la funzione midollare a livello dell'ottavo segmento dorsale.

Conseguentemente ritenemmo indispensabile per l'accertamento diagnostico procedere a nuove indagini radiologiche, previa iniezione di lipiodol nel rachide. A ciò si addivenne mediante puntura sottoccipitale, eseguita il giorno 10 dicembre, iniettando nella cisterna cc. 2 di lipiodol pesante al 25 %. Il liquor estratto in tale occasione e in tale sede era limpido, colore acqua di roccia, a reazione alcalina. In esso era lievemente aumentata l'albumina (fra 0,33 e 0,50 ‰) e solo lievemente positive le reazioni delle globuline, mentre piuttosto scarse apparivano le sostanze riducenti. Al microscopio: 135 globuli bianchi per mmc. (cellula di Nageotte) e 6,4 globuli rossi. Nel sedimento colorato si riscontrarono: linfociti 85 %, polinucleati 8 %, grandi mononucleati e cellule endoteliali 7 %. Negativa la reazione del benzoino colloidale. La reazione dell'oro colloidale diede il seguente risultato: 111111110000.

Nel corso delle indagini radiologiche si ritenne opportuno procedere dopo qualche giorno ad una nuova rachicentesi lombare, iniettando in IV spazio 2 cc. di lipiodol leggero. Il liquor estratto in tale occasione fuoriusciva sotto pressione di 20 cm. di H_2O al manometro di Claude. Era di colore giallo oro, limpido, a reazione alcalina, e conteneva il 6 ‰ di albumina. In esso fortemente positive erano le reazioni delle globuline e le sostanze riducenti erano contenute nella proporzione del 0,52 ‰ (metodo Hagedorn-Jensen). Al microscopio: 17,8 globuli bianchi per mmc. e rari globuli rossi; numerose goccioline rifrangenti (lipiodol). Nel sedimento: linfociti 36 %, polinucleati 48 %, grandi mononucleati e cellule endoteliali 16 %.

Riporto alcune immagini radiografiche, che illustrano e giustificano il seguente referto del Radiologo (prof. Perona) sui risultati delle indagini eseguite mediante lipiodol:

« Dopo la iniezione di olio jodato pesante nella cisterna: traccie abbondanti di sostanza opaca nei tessuti molli intorno al punto della iniezione. Dopo un breve tempo (tenendo il P. semiseduto), l'olio jodato si arresta in colonna compatta all'altezza del menisco tra VI^a e VII^a dorsale (v. figg. 1 e 2). Tale rilievo si continua a fare per 4 giorni successivi. Si pratica allora una puntura lombare sul 4° spazio e si inietta piccola quantità di lipiodol leggero, previa estrazione di liquido, in cui si osservano traccie di grasso (olio jodato). I vari decubiti tentati per avvicinare le due colonne opache non hanno dato luogo a risultati nel senso sperato. Si è dovuto però constatare:

1) presenza di alcune bolle opache intorno alla regione sellare;

2) presenza di una colonna densa all'estremo inferiore del canale midollare e piccole tracce di lipiodol all'altezza della IV^{a} lombare (v. fig. 3).

Il volume e la densità di tale colonna fanno supporre si tratti di unione delle due sostanze iniettate in tempi diversi. Questi elementi fanno ritenere che esista una pervietà del canale midollare, per quanto una stenosi parziale di questo si debba ammettere all'altezza della VI^{a}-VII^{a} dorsale ».

Intanto, nel corso dei giorni dedicati a tutte queste indagini diagnostiche, le condizioni dell'infermo — assolutamente stazionarie per quanto riguardava la sintomatologia nervosa — andarono rapidamente aggravandosi per lo stato generale e a cagione della comparsa e progressiva estensione di piaghe da decubito.

Alla temperatura subfebbrile dell'inizio della degenza fece seguito una febbre irregolare, talora con puntate a 39° ed oltre, qualche volta precedute da brivido. L'infermo

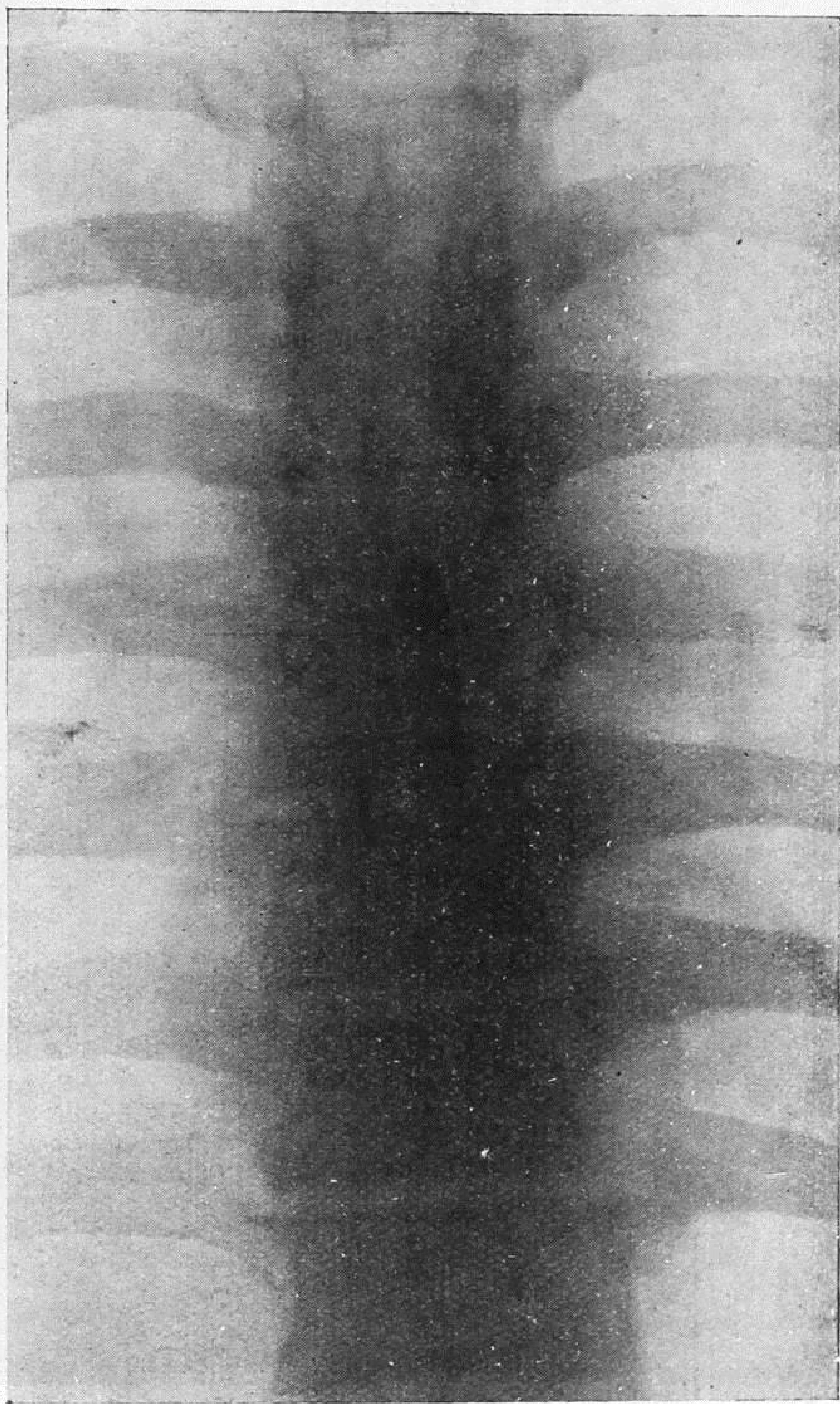


Fig. 1.

mal tollerava anche i frequenti cateterismi vescicali, cui si era costretti a ricorrere a cagione della continua ritenzione di orine in vescica. L'alvo, ostinatamente chiuso, non si svuotava nè con clisteri, nè con la somministrazione dei purganti più energici, sia per via orale (acquavite allemanna, pozione viennese) che per via parenterale (Peristaltina, Prostigmina). Il liquido dei clisteri veniva trattenuto e solo tardivamente e parzialmente restituito, senza che l'infermo se ne avvedesse. Solo i giorni 9 e 19 dicembre l'infermo emise, senza avvedersene, qualche minima quantità di feci semifluide, che — per quanto si potè giudicare per le tracce lasciate sulle lenzuola — apparvero normalmente colorate. Sin dai primi giorni di degenza si andò lentamente e progressivamente instaurando un colorito subitterico, prima limitato alle sclere, poi apprezzabile anche alla cute. Tale tinta, mai intensa, subiva dapprima oscillazioni frequenti, sicchè

in certi giorni non era neppure apprezzabile; divenne costante negli ultimi 5-6 giorni di vita del paziente. L'addome, sempre fortemente meteorico, si fece anche tumido e dolente, sì da rendere sempre più difficile la palpazione del margine inferiore del fegato, che tuttavia era talora apprezzabile 2-3 dita sotto l'arco costale: sotto di esso si rendeva altresì palpabile quasi sempre una tumescenza globosa, di consistenza teso-elastica, identificabile con la cistifellea. Le piaghe da decubito, rapidamente formatesi alla regione sacrale e a quella dell'anca D., mostrarono subito tendenza a necrosi vasta e profonda e — specie nel sacro — in pochi giorni confluirono e si estesero, raggiungendo in

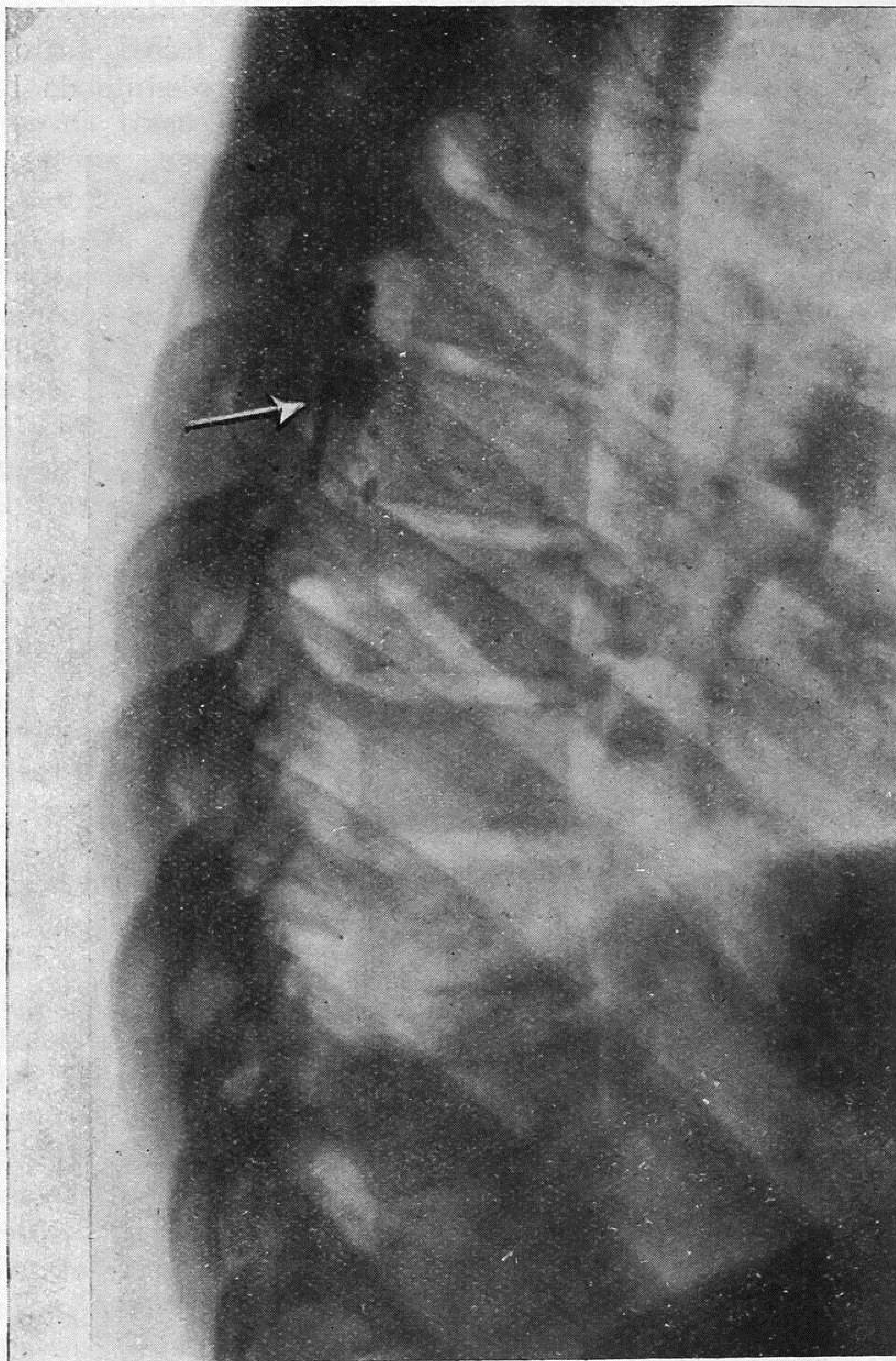


Fig. 2.

basso quasi l'orifizio anale e, verso l'alto, la regione lombare: negli ultimi giorni di vita, detergendo la profonda piaga, che secerneva pus grigiastro in quantità, si scopriva l'osso sacro. In decima giornata di degenza, si fecero manifesti edemi agli arti inferiori, e specie ai malleoli. Ripetuti esami di urine dimostrarono ancora presenza di albumina in tracce evidenti, ma non dosabili, notevoli quantità di indacano, presenza costante di urobilina e incostante di pigmenti biliari e di sali biliari. Nel sedimento urinario: cellule di sfaldamento, spermatozoi, leucociti e talora qualche cilindro ialino: negli ultimi tempi, anche rari globuli rossi, ben conservati.

Nel siero di sangue la reazione diretta di Hijmans v. d. Bergh risultò positiva, abbastanza pronta, e la bilirubina apparve aumentata anche al dosaggio (mmgr. 4,39 %). Un tentativo di sondaggio duodenale fallì per l'intolleranza e le condizioni dell'infermo.

Per tutto il periodo della degenza, l'infermo si nutrì pochissimo e solo con liquidi (latte e brodo), a cagione di una invincibile anoressia e di facile insorgenza di sensazioni moleste di gonfiore all'addome e di pesantezza allo stomaco. Negli ultimi giorni il paziente lamentò anche qualche dolore al quadrante D. dell'addome, che cessò dopo l'applicazione locale di borsa d'acqua calda. Alla profonda astenia e allo stato di grave e rapido deperimento negli ultimi giorni di vita si aggiunsero crisi di sudorazione profusa, con tachicardia (120-136 polsi al m') e dicrotismo del polso alla radiale. Non mai apprezzabile scialorrea.

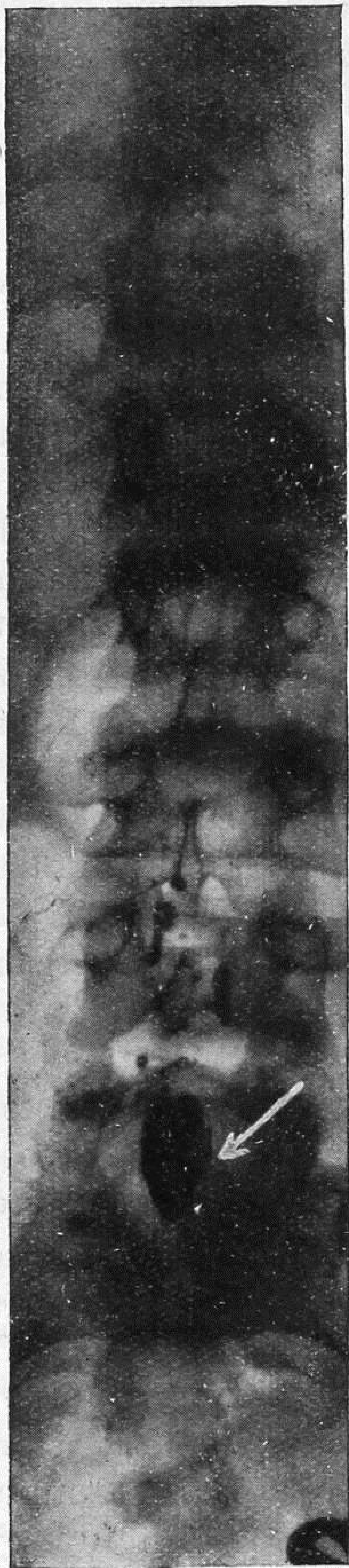


FIG. 3.

Il giorno 20 dicembre l'infermo venne a morte, senza aver presentato alcun fenomeno nuovo a carico del sistema nervoso.

L'interpretazione clinica completa del caso ora descritto non era facile. Se l'esame neurologico e le indagini diagnostiche complementari ci consentivano di ammettere con una certa sicurezza una lesione trasversa totale, che interrompeva la funzione midollare a livello dell'8° segmento dorsale,

difficoltà notevoli ostacolavano invece una sicura diagnosi di natura. Ciò che maggiormente colpiva nel caso nostro era la brusca insorgenza di una paraplegia assolutamente flaccida, intervenuta in un giovane che non presentava lesioni vascolari e non aveva subìto alcun grave trauma alla colonna. Anche ammettendo che in esso sia sussistita una fase spastica della paraplegia (quando l'infermo, poche ore prima di venire sotto la nostra osservazione, si portò a Padova per il primo consulto medico), bisogna d'altronde ritenere che essa abbia avuto una minima durata, di poche ore soltanto. Che la paraplegia sia stata preceduta da una paraparesi spastica, si sia cioè stabilita con una progressione — sia pur rapida — dei fenomeni paralitici, è contraddetto dall'anamnesi, oltre che dal rilievo di una assoluta abolizione del tono muscolare nel territorio paralizzato, con completa ariflessia e senza che mai — per quanto accuratamente ricercati — sieno comparsi riflessi patologici e riflessi d'automatismo spinale. Già queste argomentazioni erano tali da fare escludere nel nostro paziente ogni lesione che non fosse distruttiva, e pertanto anche l'ipotesi di una carie vertebrale, che — data l'età del paziente, i precedenti specifici famigliari, ed il rilievo clinico di qualche lievissima anomalia nel profilo del rachide (v. esame obbiettivo) — era per prima giustamente venuta in discussione. Così pure ogni sospetto di compressione midollare, di qualsivoglia altra natura, che non fosse stata clinicamente preceduta da una fase irritativa, non reggeva alla critica.

Si era necessariamente tratti di conseguenza a porre in discussione fattori morbosi rapidamente distruttivi, che interessassero il midollo in tutto il suo spessore. Tolta di mezzo ogni lesione traumatica, per cui l'anamnesi allontanava ogni sospetto, ci sembra che non potessero reggere che due ipotesi: o la mielite trasversa o il tumore midollare. Per quanto mi sembri di avere studiato accuratamente il caso e di aver sottoposto il paziente a tutte le indagini cliniche possibili, confesso che nessuna di queste due ipotesi mi parve trovare sicura conferma ed essere immune da rilievi critici di varia natura.

Tenuta presente la giovanissima età del paziente e considerando l'acutissima insorgenza della sintomatologia nervosa, con febbri che hanno accompagnato tutto il decorso della malattia, l'ipotesi di una mielite acuta trasversa sembrava avere serio fondamento; ma ad avvalorarla mancava la conoscenza o la dimostrazione di un processo infettivo pregresso od in atto, che ci desse ragione della sua eziologia.

D'altra parte contro l'ipotesi del tumore, mentre militavano gli stessi argomenti invocati a favore della mielite, si ergevano la brusca insorgenza, il rapido decorso, l'assenza di ogni prodromico fenomeno spastico. È vero che è ammessa l'esistenza eccezionale di tumori midollari con inizio acutissimo, in cui senza ragione apparente o per sforzo minimo, come, per esempio, nello starnutire o nel defecare (Dandy), può presentarsi bruscamente una paraplagia completa (Schupfer); tuttavia, che io sappia, solo quando un tumore esordisce nella parte centrale nel midollo, invadendo gradatamente la sostanza grigia anteriore e posteriore, può verificarsi una sintomatologia di mielite trasversa; ma anche ciò soltanto quando l'invasione è già progredita in senso trasversale, sicchè prima di tal momento si constatano generalmente dei disturbi a tipo siringomielico, che non avrebbero potuto — nel nostro caso — passare inavvertiti. E, francamente, anche in uno studio retrospettivo, penso che ardita — per non dire clinicamente illogica — era

nel nostro caso l'ammissione dell'esistenza di un tumore, che avesse leso trasversalmente tutto il midollo a livello di un segmento dorsale, senza che la paralisi avesse mai avuto caratteri di spasticità: in altre parole, senza ipertonia piramidale, senza esagerazione della reflettività tendinea, senza segno di Babinski, nè altri riflessi patologici, nè di automatismo spinale.

Per spiegare una sì brusca e completa interruzione midollare, dovevasi necessariamente ammettere l'intervento di un *quid*, che giustificasse una lesione distruttiva acuta, qualche cosa di simile alla lesione traumatica, all'ematomielia o addirittura alla trombosi o all'embolia. In un soggetto giovanissimo, sempre sano in precedenza, che non presentava tare famigliari — se non per la tubercolsi — e non aveva precedenti d'infezione luetica, nè denunziava subbiettivamente ed obbiettivamente lesioni vascolari, l'ammissione di un processo emorragico, trombotico od embolico poteva apparire ed era poco fondata, ma sicuramente non era illogica. E, se un processo neoplastico si doveva ammettere, ci sembrava giusto pensare ad un tumore fortemente vascolarizzato, pel quale — a giustificazione della sindrome acuta — potere invocare secondari fenomeni emorragici.

Neppure s'inquadrava il caso nostro in quella speciale forma di *mielite necrotica* descritta da Foix ed Alajouanine, il cui decorso è generalmente subacuto e la cui localizzazione più frequente è nel midollo lombo-sacrale, e ciò soprattutto per la rapidità di evoluzione e per l'assenza di una prodromica fase spastica; ma la preminenza dagli Autori assegnata alle lesioni vascolari in siffatta forma di mielite e la necessità per noi d'invocare un fattore patogenetico acuto, magari vasale, ne giustificavano la discussione. Lo stesso reperto di dissociazione albumino-citologica del liquor entrava nella comune sintomatologia di tal forma speciale di mielite.

La diagnosi, basata puramente su elementi clinici, permaneva pertanto dubbia, anche dopo osservazioni accurate e discussioni critiche minuziose, che io mi sono sforzato di riassumere. L'ammissione di un tumore appariva, dunque, illogica e quella di una mielite acuta trasversa non aveva sufficenti elementi di probabilità e di giustificazione.

Vediamo ora se ed in qual misura l'esito delle ricerche diagnostiche sussidiarie potesse servirci a risolvere i nostri dubbi.

I caratteri macroscopici, chimici e microscopici del *liquor* denunziavano un blocco e ancor più significativo in questo senso appariva il fatto che profondamente diverso fosse il liquido estratto con la rachicentesi lombare da quello estratto con puntura sottoccipitale, che risultava assai meno alterato. Specialmente la xantocromia, la dissociazione albumino-citologica, la bassa pressione iniziale del liquor in sede lombare, la sua rapida caduta dopo sottrazione di soli 6 cc. e le scarse o nulle variazioni manometriche sotto la manovra di Queckenstedt, deponevano per l'esistenza di una compressione midollare, che bloccasse lo spazio sotto-aracnoideo spinale in un punto intermedio fra l'occipite ed il segmento lombare. Già l'esame clinico neurologico, con la constatazione che — per quanto debolmente — il riflesso addominale superiore era conservato, ci aveva permesso di localizzare quel punto in sede dorsale e di circoscrivere il limite superiore della lesione a livello dell'8° segmento.

L'assenza di ogni riflesso d'automatismo spinale per tutto il periodo di osservazione, ci privava invece di un indice prezioso per giudicare dell'estensione longitudinale della lesione, cioè a dire del suo livello inferiore. Ma

neanche il comportamento ed i caratteri del liquor potevano considerarsi argomenti di valore assoluto per ammettere una compressione spinale, chè è nota la possibilità di rilievi simili anche in casi di aracnoidite circoscritta.

L'indagine radiologica, previa iniezione di mezzo di contrasto, ci dimostrava che il *transit del lipiodol*, per quanto fortemente ostacolato, era possibile e ci confermava che il livello superiore dell'ostacolo e presumibilmente della lesione era fra VI e VII vertebra dorsale, e precisamente dunque a livello dell'8° segmento dorsale del midollo spinale. Concludendo, dovevamo dunque ammettere che esistesse un blocco, ma parziale soltanto, in quella sede e — fatte le dovute riserve per concomitanti fatti di aracnoidite circoscritta — orientarci preferibilmente verso una sindrome da compressione midollare. Tuttavia, non per questo potevano perdere valore le già esposte considerazioni cliniche, che rendevano poco verosimile l'esistenza di un tumore midollare e — *a fortiori* — extramidollare, che non avesse dato segno di sè con sintomi prodromici e progressivi di irritazione, prima di creare un quadro di completa lesione trasversa.

E — a questo proposito — non è fuori di luogo riferire qui l'autorevole pensiero del Relatore sui tumori del midollo spinale al XXXIV Congresso Italiano di Medicina Interna: « Un fatto da porre in rilievo è che nelle compressioni midollari da tumori non si hanno mai i segni di una completa sezione del midollo, come avviene talora per lesioni acute traumatiche, per compressione acuta da lesione ossea, ecc. e che quindi anche nei tumori della regione cervicale e dorsale, non si ha mai una paraplegia flaccida completa, con abolizione dei riflessi cutanei e tendinei » (Schupfer).

Per tutte queste considerazioni l'infermo — venuto a morte, come dissi, in brevissimo tempo, dopo un aggravamento progressivo e rapidissimo — fu portato al tavolo anatomico con una diagnosi generica di « Paraplegia flaccida da compressione o distruzione midollare a livello dell'8° segmento dorsale (tumor? o meningo-mielite acuta trasversa?) ».

Prima di riferire i risultati dell'esame necroscopico e delle successive ricerche istopatologiche, devo dire che se del lieve ittero e dei fenomeni di ritenzione biliare, verificatisi nell'infermo successivamente alla sindrome nervosa, non ho parlato sinora, ciò non significa che di tali fatti non si sia tenuto conto e che non ci si sia sforzati di dare ad essi una logica interpretazione. Quando essi si manifestarono, le condizioni dell'infermo non consentivano più un esame radiologico del tubo digerente ed una colecistografia; tuttavia, mediante le riferite ricerche eseguite sulle urine e sul sangue, potemmo riconoscere all'ittero caratteri preminenti di stasi e ritenemmo di poterlo sufficentemente giustificare con la completa paralisi intestinale e con fenomeni di riassorbimento. Il rilievo palpatorio della cistifellea distesa e del fegato ingrandito — nell'impossibilità, in cui eravamo, di eseguire un esame accurato delle feci e di ripetere il già fallito tentativo di un sondaggio duodenale — ci parve rientrare nel quadro di una stasi biliare di elevato grado, legata alla paralisi viscerale.

Non diversamente demmo ai dolori a cintura e agli ipocondri quella che ci parve essere la più logica interpretazione, di fronte ad una sindrome neurologica siffatta. Pensammo, cioè, che le note connessioni fra centri spinali e catena simpatica fossero sufficenti a spiegare anche tali fenomeni dolorosi, poichè è noto che nel tratto compreso fra il 6° segmento dorsale ed il 4° lombare hanno anche origine le fibre costrittrici dei vasi viscerali che — attra-

verso gli splancnici, il ganglio celiaco ed il plesso solare — innervano le arterie dei visceri addominali. Ed ora, anche ad un'analisi retrospettiva, non sappiamo minimamente rimproverarci tale interpretazione.

Una volta ammessa la lesione midollare nella sede già detta, era quella l'interpretazione più logica, chè le nostre attuali conoscenze non ci permettono di discernere in modo assoluto un dolore viscerale da flogosi od eccitazione locale da un dolore di proiezione radicolare. Non è inutile, forse, ricordare la formula di Ross: « Il dolore in casi di lesione dei visceri è proiettato alle parti innervate dalle fibre somatiche sensitive traenti origine dai nervi che contengono le fibre sensitive degli organi viscerali colpiti. La diffusione del dolore si compie nel segmento corrispondente della sostanza grigia ». Ciò si spiega perfettamente, qualora ci si valga delle conoscenze istologiche concernenti le fibre pallide ed i loro rapporti con le cellule della sostanza grigia (Ramón Cajal).

Sono note le entità topo-algesiche, che da queste conoscenze sono direttamente derivate a scopo clinico. E, poichè mediante il VI, VII, VIII e IX paio di radici dorsali si proiettano le irradiazioni dolorose della regione epigastrica, l'assoluta coincidenza topografica col livello dell'8° segmento dorsale — appunto risiedente fra VI e VII vertebra dorsale — sanciva l'interpretazione da noi data alle manifestazioni dolorose del paziente. Ammettendo una radicolalgia zonale o, ancor più probabilmente, una meningo-radicolite, associata ad un processo mielitico, noi — non solo ci potevamo dar più ragione dell'abolizione totale dei riflessi — ma ci potevamo altresì meglio spiegare il reperto patologico del *liquor*, anche in eventuale assenza di un processo neoplastico, perchè è noto per recenti studi (Boudin) che il liquido cefalo-rachidiano presenta spesso una dissociazione albumino-citologica anche in tali processi morbosi.

Il *controllo necroscopico* eseguito sul cadavere del nostro infermo ci riserbava invece una notevole sorpresa. Riporto qui di seguito il verbale dell'autopsia, eseguita dal prof. G. Zanetti, aiuto nel R. Istituto di Anatomia Patologica di Padova.

« Cadavere di tipo longilineo, senza anomalie scheletriche appariscenti; rigidità cadaverica conservata ovunque. Muscolatura ipotrofica, pannicolo adiposo scarso, cute di colore avorio vecchio. Piaga da decubito all'anca destra, una seconda più estesa al sacro, con escara centrale sottominata, con scopertura del sacro fino alla quinta lombare, ed in basso a circa tre dita dall'orifizio anale. Cranio dolicomorfo, torace appiattito, addome pianeggiante, con parete anteriore sottile, peritoneo levigato e liscio. Cavo addominale asciutto. Vescica urinaria fortemente distesa. Nulla di notevole nel piccolo bacino. Diaframma: a sinistra arriva alla sesta costa, a destra al sesto spazio intercostale. Il fegato non deborda. In corrispondenza del suo lobo sinistro si osserva un nodo della grandezza di un uovo di piccione, situato sulla superficie superiore del viscere, di colorito grigio-biancastro, d'aspetto lardaceo, rilevato in superficie, senza ombellicatura, molliccio, a contorni netti (v. fig. 4); la glissoniana e la superficie epatica nel restante nulla presentano di notevole. Lo stomaco, ispezionato accuratamente, non offre modificazione alcuna della parete. Il pancreas invece presenta la testa del volume di un uovo di tacchino (v. fig. 5). Altro nodo di uguali dimensioni trovasi nel corpo pancreatico, mentre la coda apparentemente indenne, è piuttosto piccola, delle dimensioni di un dito, rigida, rosea, rivestita da sierosa normale. I nodi neoplastici del corpo e della testa pancreatica si estrinsecano prevalentemente in direzione posteriore, infiltrando i tessuti delle docce vertebrali prevalentemente verso destra e avvolgendo a manicotto la colonna vertebrale (v. fig. 6). Non esiste infiltrazione neoplastica delle linfoghiandole regionali peripancreatiche.

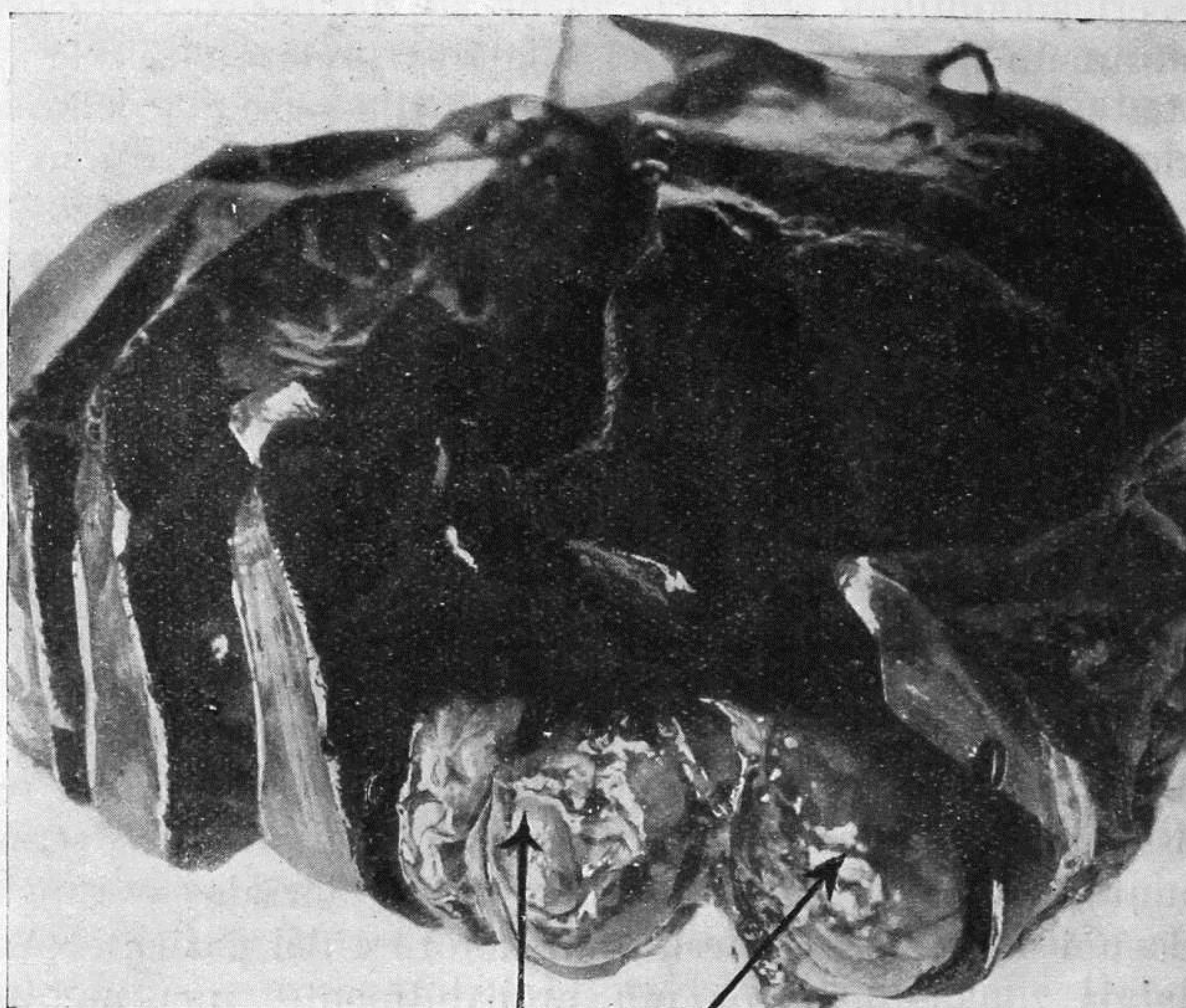


Fig. 4. — Metastasi nel fegato

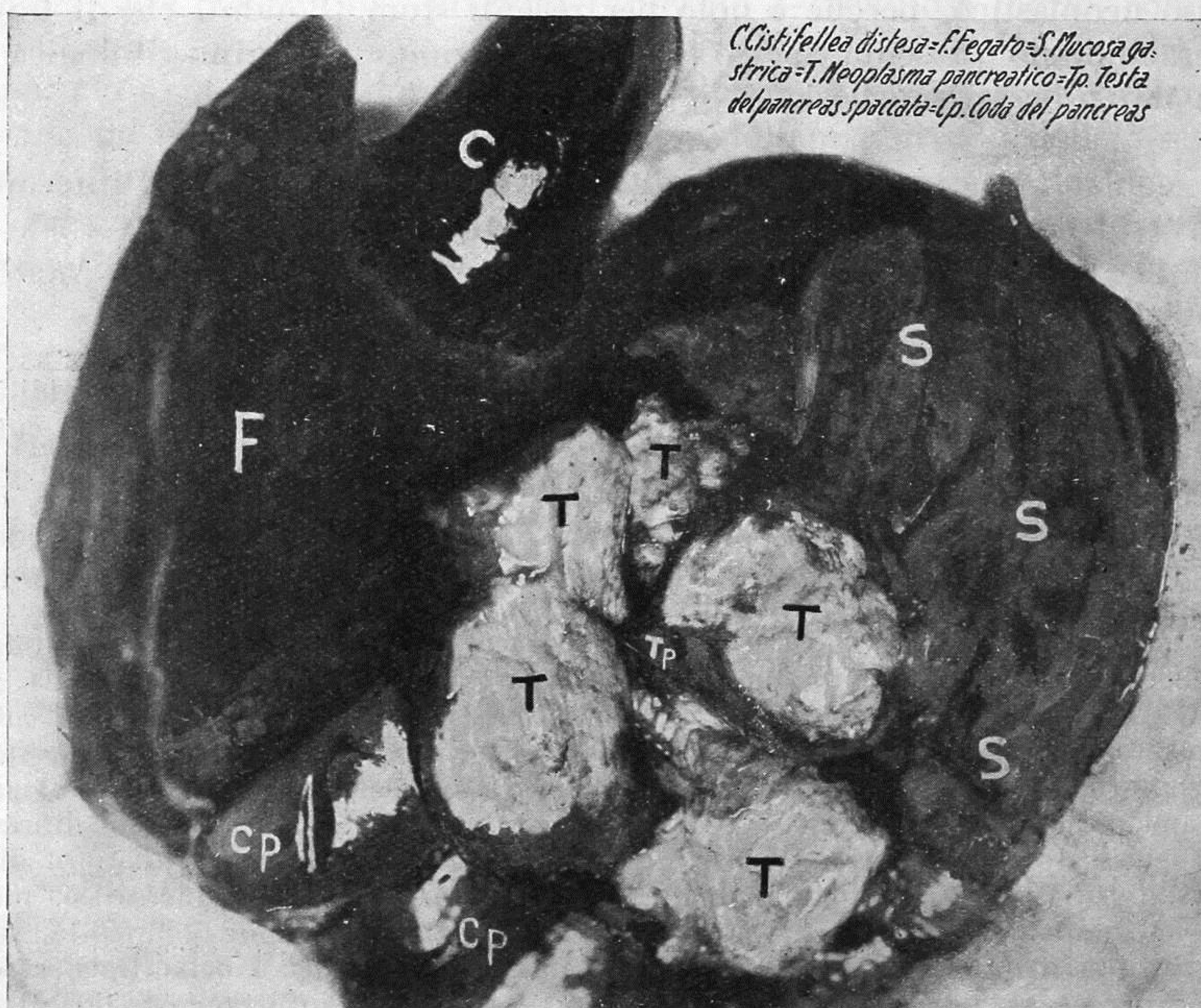


Fig. 5. — Spaccato del tumore della testa del pancreas.

Si apre il rachide e si constata come la dura meninge a livello del midollo dorsale sia cosparsa di nodosità grigio-biancastre, molli, d'aspetto tumorale, a progressione epidurale, situate intorno alle radici, ai lati, ma prevalentemente lungo la faccia anteriore della dura (v. fig. 7), La pachimeninge è opacata, ma non ispessita. L'apertura della

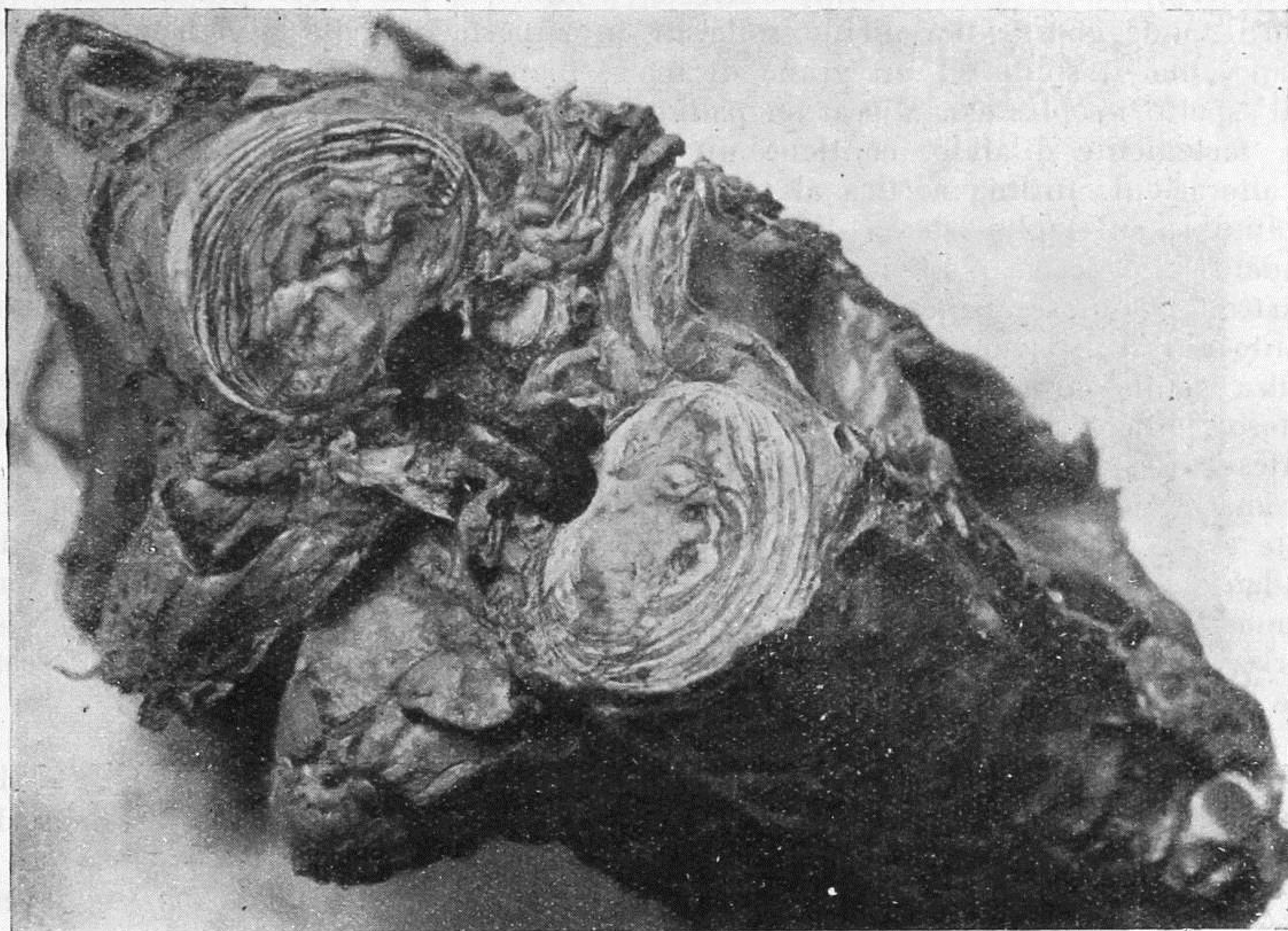


Fig. 6. — Rachide sezionato.
Massa neoplastica invadente il foro di coniugazione.

dura rivela che al livello della settima dorsale, mentre non esiste essudazione sulla faccia posteriore della leptomeninge, hanno inizio una congestione vascolare ed una maggiore mollezza dell'asse nervoso, che in corrispondenza del rigonfiamento lombare si ricopre di una stratificazione purisimile. In corrispondenza del midollo lombare e

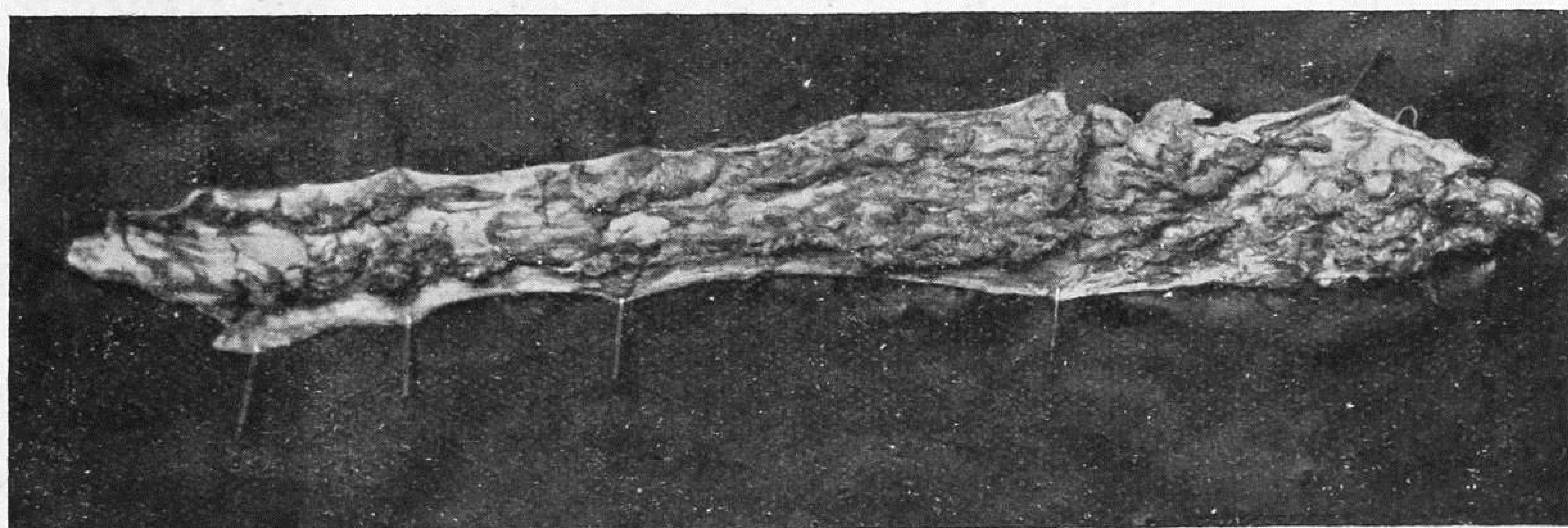


Fig. 7. — Midollo spinale Dura madre.

verso la cauda, la stratificazione di essudato fibrinoso compatto acquista un aspetto a cotenna. Nessun corpo vertebrale, opportunamente sondato, mostra focolai di rammollimento o nodi neoplastici corrodenti l'osso stesso

Milza: libera, aumentata di volume, capsula sottile.

Il peritoneo non mostra presenza di noduli neoplastici, nè segni di infiammazione.

Aperto il torace: cospicuo enfisema bolloso dell'adipe del mediastino superiore. L'aia

cardiaca è ridotta, in gran parte ricoperta dai polmoni che sono liberi, assai espansi, cianotico-rosei, ma soprattutto sodi ed indurati, con pleura sottile, e qua e là chiazzata da piccole aree pallide. Adipe prepericardico sottile; pure sottile la lamina pericardica. Liquor pericardico scarso e torbidiccio.

Cuore: di medio volume, punta formata da ambedue i ventricoli. Epicardio terso, adipe sottoepicardico assente. Sulle auricole, a sinistra, ma ancor più a destra, esistono noduletti tondeggianti, lievemente sollevati in superficie, delle dimensioni variabili da una capocchia di spillo ad un grano di mais, bianco-grigiastri, con tendenza al paglierino, d'aspetto neoplastico. Miocardio pallido, bruno-torbido. Endocardio indenne. L'atrio destro, fortemente dilatato, contiene un grosso coagulo ematico. Semilunari e cuspidi senza alterazioni. Intima aortica al bulbo sana.

Polmoni: sul taglio edema diffuso, associato a congestione, specie delle regioni corrispondenti alle doccie polmonari. In ambo i lati zone di addensamento di colore roseo-biancastro, granulose, ben delimitate, a contorni assai irregolari. All'ilo linfonodi leggermente antracotici senza alcun accenno ad invasione neoplastica.

Milza: sulla superficie di taglio tinta rosso-mattone uniforme, aspetto lievemente granuloso; follicoli non visibili; polpa discretamente soda; trabecole non aumentate.

Intestino: nulla di notevole a carico della mucosa, nè della parete.

Stomaco e duodeno: Parete gastrica contratta, con abbondanti pliche; mucosa fortemente arrossata. Duodeno con mucosa sana, fortemente tinta di bile; papilla di Vater protrudente nel lume. Esiste un inginocchiamento dell'epato-coledoco per compressione della massa tumorale della testa del pancreas, ma la cauta pressione sulla colecisti e la regolarizzazione del canale con opportune manovre di spostamento fra pancreas, duodeno e colecisti permettono di far sgorgare in duodeno a fiotto abbondante la bile, la quale si presenta densa, picea, filante.

Fegato e colecisti: colecisti assai aumentata di volume, allungata a salsicciotto, sporge di due dita dal margine epatico; la sua lunghezza approssimativa è di 14 cm., ha forma ovoide e pareti sottili; è discretamente tesa. Ilo epatico normale. Non adenopatie, nè metastasi linfoghiandolari o flogosi localizzate. Il fegato su tagli multipli presenta in profondità numerosi nodi neoplastici di dimensioni variabili da una nocciola ad un uovo di pollo, grigio-biancastri, molli, encefaloidi.

Il parenchima epatico non dimostra altre alterazioni; il disegno lobulare, anche in prossimità dei nodi, è bene manifesto e regolare; tinta del fegato leggermente paglierina; sovraepatiche indenni. Non esiste dilatazione dei tronchi biliari intraepatici.

Surreni: n. d. n.

Reni: voluminosi, sodi, con scarso involucro adiposo. Al disotto della sottile capsula fibrosa traspaiono numerosi nodulini neoplastici disseminati. Sull'area di taglio ancora numerosi nodulini neoplastici in profondità. Il disegno cortico-midollare, oltre alle interruzioni apportate dai nodi descritti, presenta lieve ispessimento della corteccia, che è rilevata, rosso-mattone; le piramidi sono pure congeste. Vasi labirintici normali. Calici e pelvi pure congesti.

Urocisti: assai dilatata, contiene abbondante urina torbidiccia; pareti vescicali sottili, mucosa pallida, liscia, regolare. Trigono normale.

Prostata: non aumentata e uniformemente soda.

Genitali esterni: n. d. n.

Aorta toraco-addominale: presenta pareti e calibro normali, ha intima liscia, uniforme, di colore paglierino.

Si rispettano testa e collo ».

L'esame istologico venne praticato sul nodo pancreatico, sulle metastasi epatiche, sulle masse epidurali e sul midollo spinale, a partire dal livello della VI vertebra dorsale in giù. Le ricerche eseguite dimostrarono che il tumore pancreatico era rappresentato — ad un esame a piccolo ingrandimento — da un tessuto di cellule voluminose, abbastanza regolari, con scarse travate di sostegno e scarsi vasi. In esami a forte ingrandimento (v. fig. 8) si vide trattarsi di elementi voluminosi, rotondi, con nucleo bene colorabile, spesso colpito in fase di moltiplicazione, e con protoplasma eosinofilo, non molto abbondante, a struttura finissimamente granulosa ed a margini di-

stinti. Fra tali elementi si osservavano capillari a lume ampio, con rivestimento endoteliale bene riconoscibile. I vasi di maggior calibro presentavano parete modificata, nel senso che l'infarcimento cellulare della periferia invadeva spesso l'avventizia e la media, disgregandole, mentre nel lume l'endotelio mostrava accenni a proliferazione. Solo nei vasi di grande dimensione, a tipo venoso, l'endotelio non mostrava particolari modificazioni. Nelle metastasi epatiche il tessuto conservava gli stessi caratteri ed il confine col parenchima epatico appariva netto.

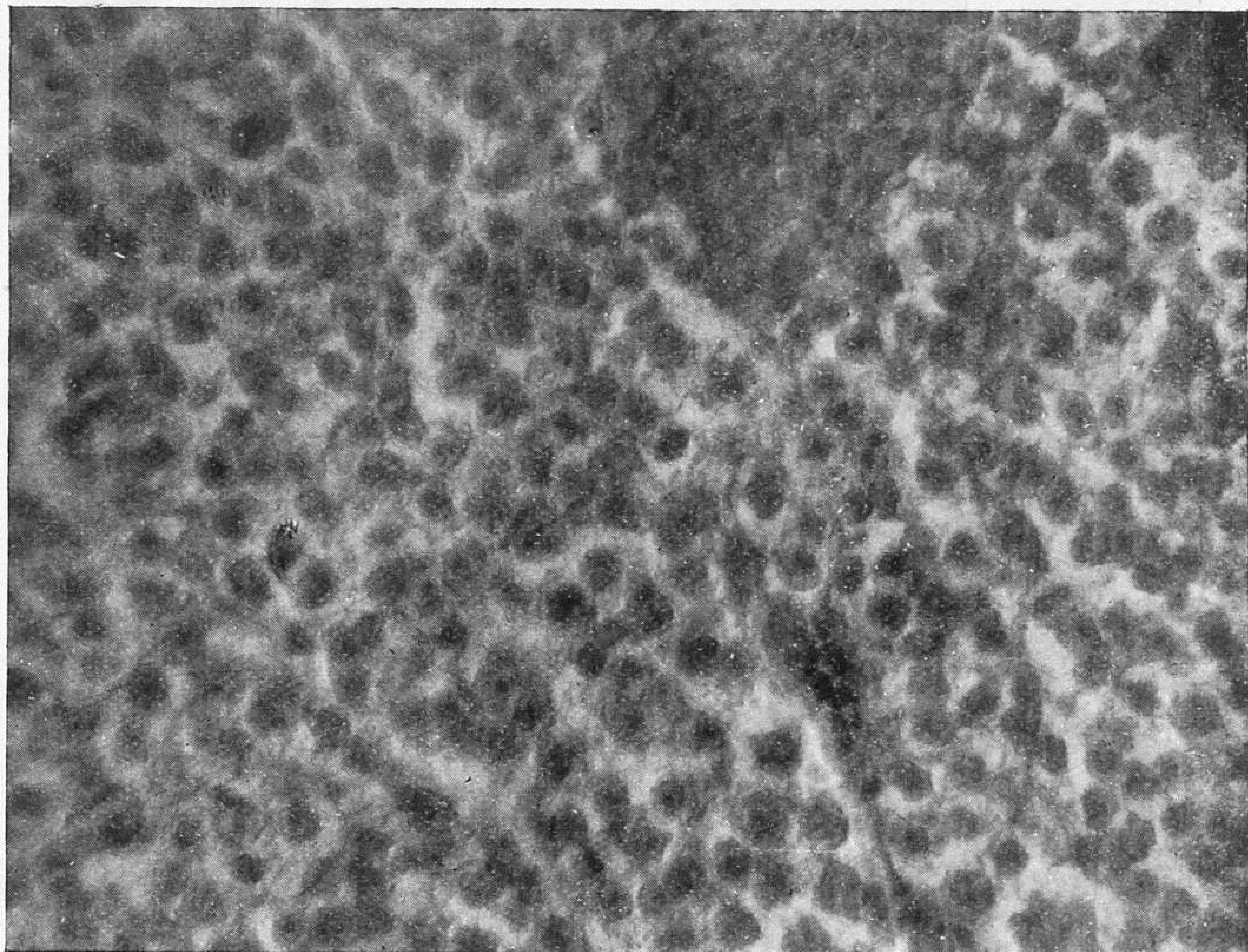


Fig. 8. — Tumore primitivo del pancreas, a forte ingrandimento.

Si trattava dunque di una neoformazione a tipo tumorale, sarcomatoso, a grosse cellule rotonde.

Esaminando le masse epidurali, in sezioni comprendenti anche gli involucri meningei e i dischi di midollo, a partire della VI vertebra dorsale, si potè riconoscere che il tessuto neoplastico avvolgeva la dura madre e la infiltrava, divaricandone i fasci (v. fig. 9).

La leptomeninge presentava vasi piani, fortemente dilatati, ed infiltrazione neoplastica del tessuto, di provenienza durale. Ma il midollo in tali sezioni — in preparati al Marchi e in genere in preparati per le fibrille — non presentava modificazioni regressive, malgrado l'infiltrazione neoplastica lepto-meningea cominciasse evidentemente ad insinuarsi verso l'asse nervoso (v. fig. 10). Le sezioni seriali, procedendo verso il basso, a livello della VII dimostrarono una sempre maggiore partecipazione della leptomeninge all'invasione neoplastica (v. fig. 11), mentre nel midollo era apprezzabile una turgescenza notevolissima dei vasi. Procedendo nell'esame seriale, si potè così arrivare ad una zona, in cui le colorazioni elettive per le fibre dimostravano un esteso focolaio di degenerazione delle fibre medesime (v. figura 12), che colpiva irregolarmente sia i corni anteriori che i posteriori.

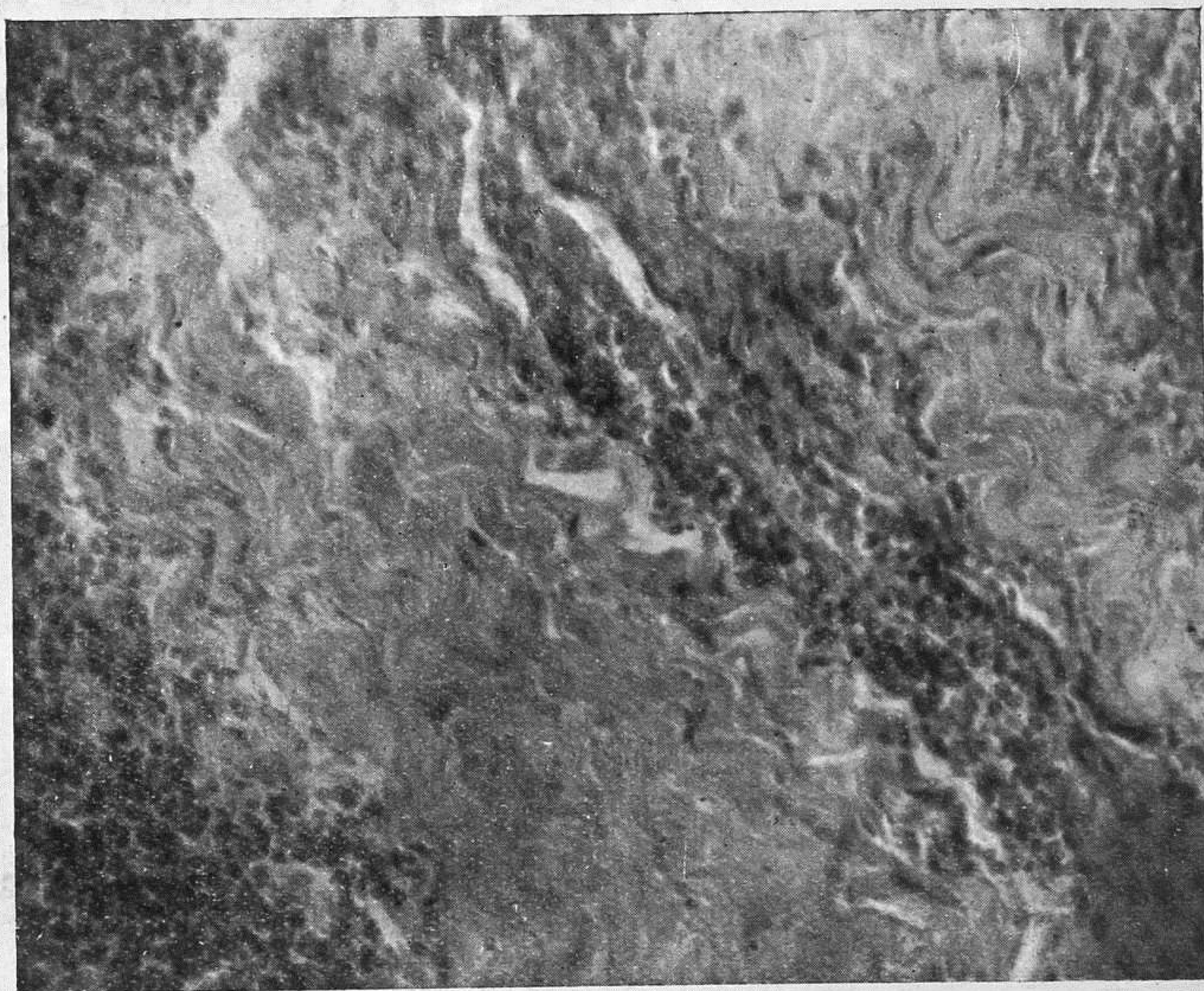


FIG. 9. — Dura meninge, a livello della VI vertebra dorsale.

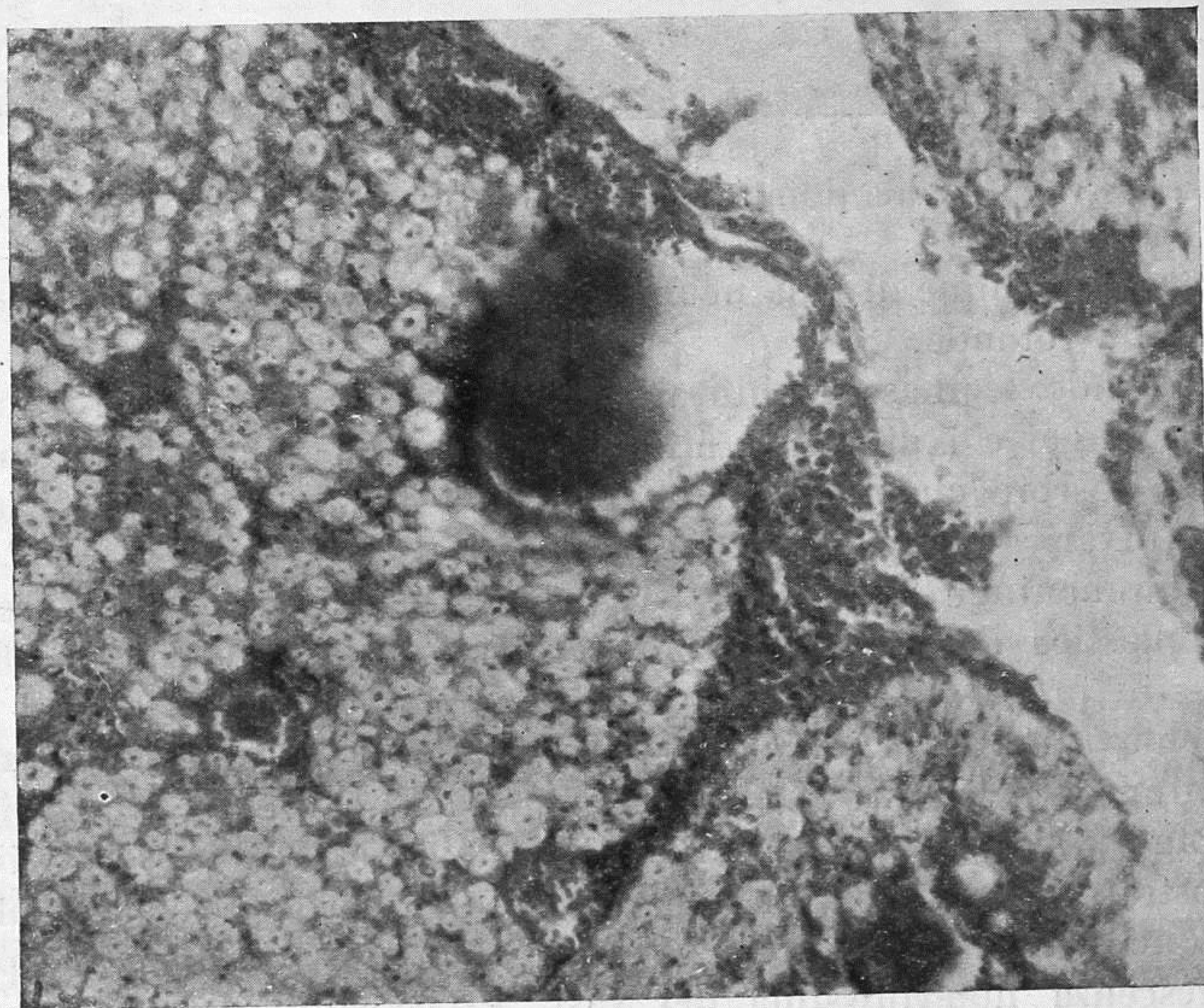


FIG. 10. — Leptomeninge e midollo a livello della VI vertebra dorsale.

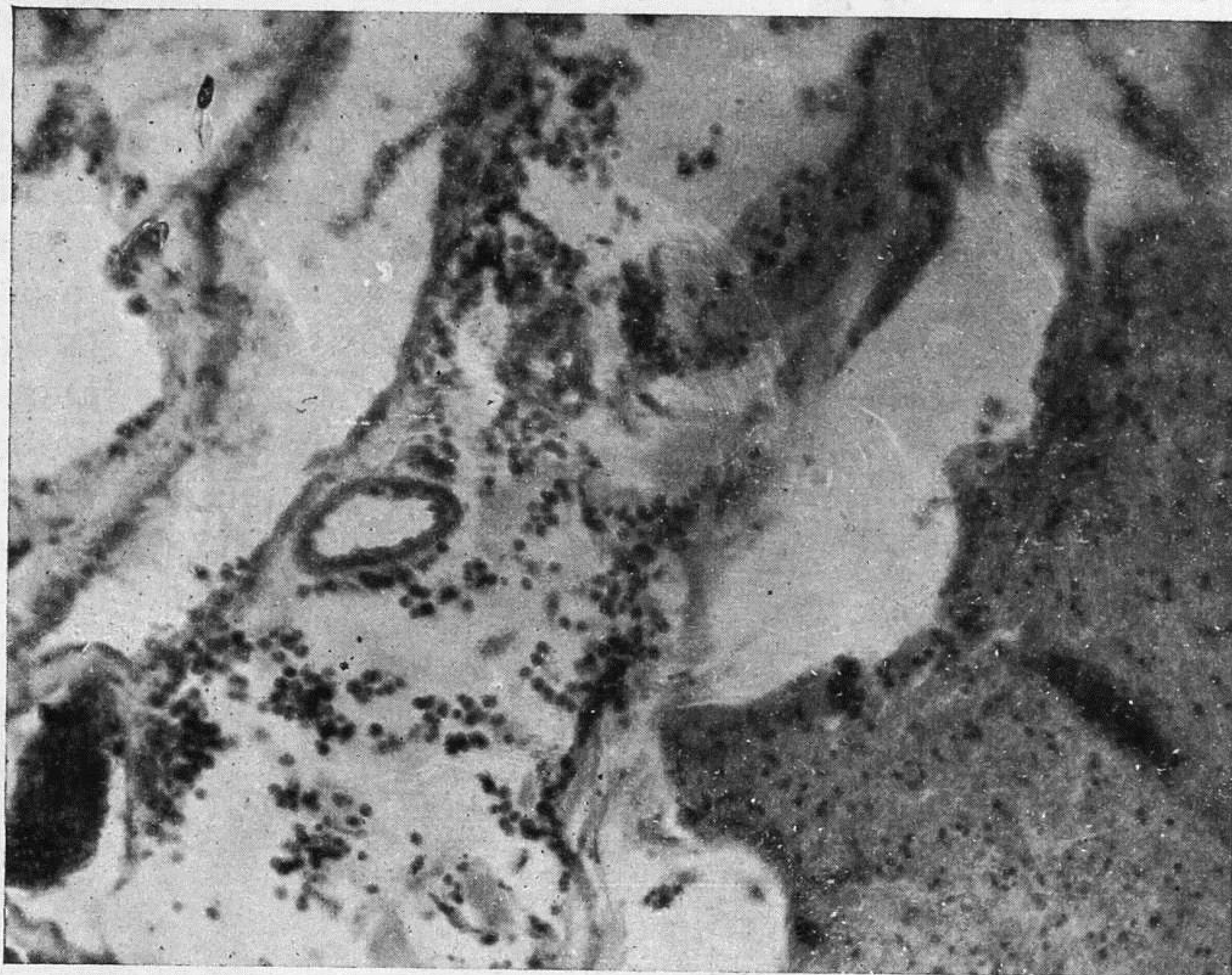


Fig. 11. — Leptomeninge, a livello della VII vertebra dorsale.

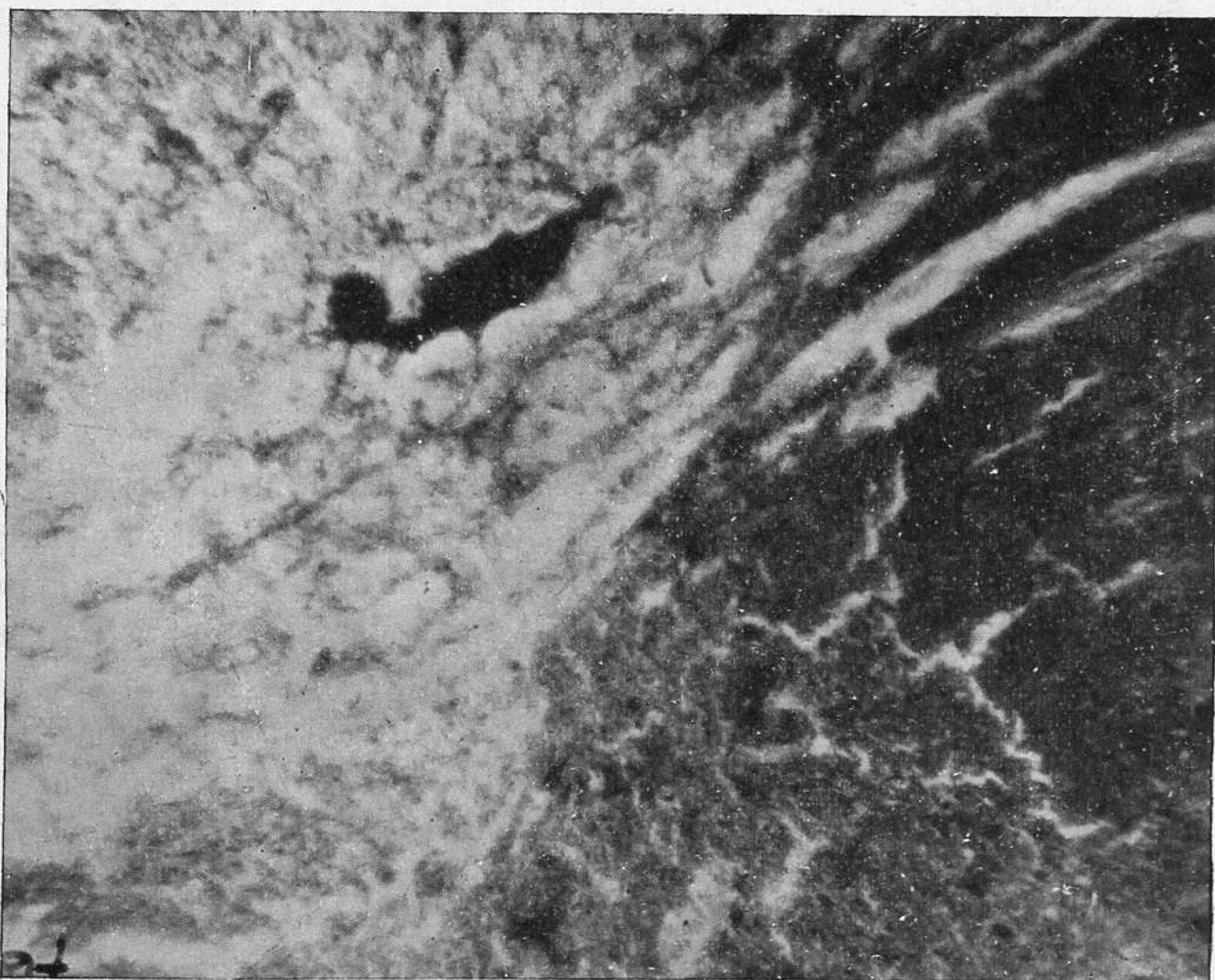


Fig. 12. — Focolaio di rammollimento, con trombosi ed invasione neoplastica del midollo (fra VII e VIII vertebra dorsale).

Nei preparati al Marchi si potevano osservare zolle estese di degenerazione, mentre i metodi per le fibrille secondo Spielmeyer dimostravano notevole irregolarità nei singoli elementi. Nei preparati al Benda il disegno dei cilindrassi era scomparso e si notavano anche cellule vacuolate e granulose, ma sporadicamente, poichè la massa del tessuto si presentava necrotica, con fibrille spezzettate, irregolari, varicose, e le cellule dei nuclei non erano bene identificabili. Nella leptomeninge potè altresì essere riscontrata una infiltrazione neoplastica abbondante, che colpiva e divaricava anche i singoli fasci dei nervi spinali: ivi anzi — si può dire — massima appariva anche l'infiltrazione durale ed il tessuto tumorale, oltrepassata la stessa lamina durale con cospicue strie di infiltrazione, si addossava a cotenna alla porzione midollare. Gli elementi neoplastici apparivano quivi affittiti, stipati, con aree male colorabili, perchè in preda a fenomeni di regressione necrotica.

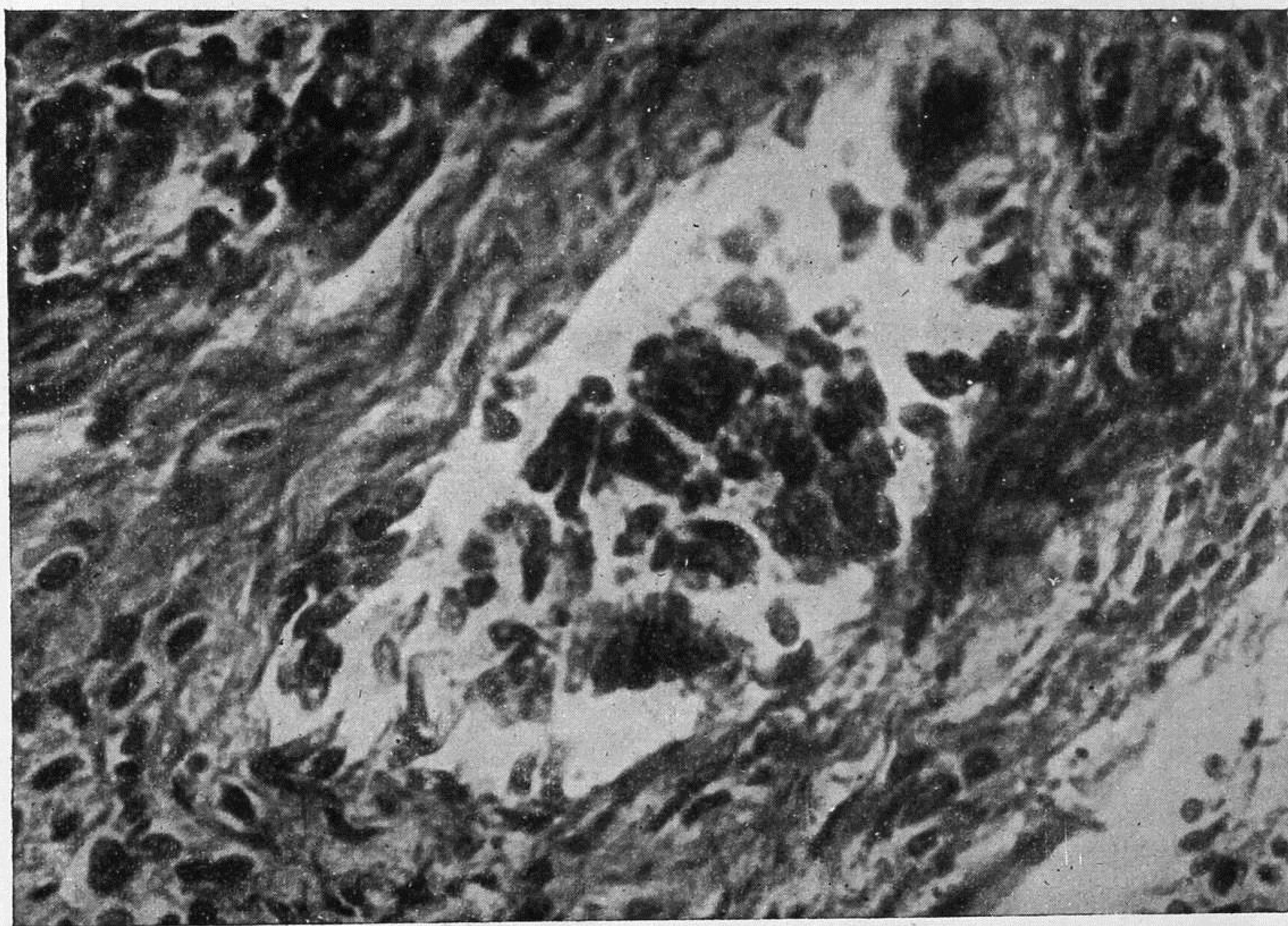


Fig. 13. — Trombosi di un vaso piale.

Nei vasi piali della superficie si presentava sfumata e alterata anche la parete di quelli a calibro maggiore, a cagione dell'infiltrazione neoplastica, che arrivava a dare nel lume vegetazioni a tipo trombotico. Queste, in alcuni tratti (v. fig. 13) obliteravano addirittura il lume, senza che la parete vascolare mostrasse compartecipazione reattiva al processo.

I nervi radicolari, in molti punti, apparivano invasi nel perinevrio da cellule neoplastiche, che talora s'addentravano nell'endonevrio e si accumulavano negli spazî interstiziali. Nella quasi totalità delle radici nervose i vasi apparivano molto dilatati, ripieni, circondati a manicotto da cellule neoplastiche, che in certi punti sporgevano nel lume. Qualche nervo appariva infarcito da emorragie, mentre i cilindrassi erano qua e là del tutto distrutti o da emorragie o da infiltrazione neoplastica, quando non lo erano per degenerazione vacuolare o per sclerosi centrale del nervo.

*
* *

A commento dei rilievi anatomo- ed istopatologici ben poco mi resta da aggiungere a quanto ho già detto nel corso dell'illustrazione e discussione clinica del caso. Questo fa parte di una casistica di sarcomi primitivi del pancreas, che — nella parte anatomo-patologica — è stata esaurientemente trattata da F. Cavazzani in una recente pubblicazione. Tuttavia restano da farsi alcune considerazioni conclusive, che ritengo non inutili, oltre che istruttive.

Il controllo anatomico e lo studio isto-patologico del nostro caso ha dunque dimostrato che trattavasi di un sarcoma primitivo rotondo-cellulare della testa del pancreas, con secondarie invasioni metastatiche epatiche, renali, epicardiche, retro-peritoneali, perivertebrali, durali e nei nervi radicolari. Essi hanno messo altresì in evidenza una meningite neoplastica e focolai di rammollimento da trombosi neoplastico-infiltrativa nel midollo spinale a livello della VII vertebra dorsale.

Se il reperto di un tumore primitivo della testa del pancreas è stata per noi una vera sorpresa, non altrettanto può dirsi delle metastasi interessanti per vicinanza il midollo. Tuttavia ho dedicato a questo caso un minuzioso esame isto-patologico e mi sono ostinato nell'indagine, perchè il solo reperto macroscopico e l'affermazione generica di metastasi midollari e di meningite neoplastica non mi davano completamente ragione di alcune particolarità della sintomatologia nervosa che l'infermo aveva presentata.

Alla brusca insorgenza della paraplegia, con caratteri di flaccidità, ho dedicato una discussione clinica, che mi sembra esauriente per non doverci ora tornare sopra. Come considerazione epicritica, rilevo soltanto che a spiegazione dell'atipica sintomatologia nervosa soltanto l'accurato studio isto-patologico mi permette di invocare, non tanto l'esistenza di una vera e propria compressione da metastasi tumorale nel midollo spinale, quanto l'esistenza dei focolai trombotico-infiltrativi. L'invasione per contiguità del connettivo paravertebrale e le metastasi durali e nei nervi radicolari non ci darebbero infatti spiegazione sufficiente di una acuta sindrome di trasversa e completa lesione midollare, quale si verificò nel nostro paziente, senza prodromi irritativi apprezzabili. Invece la constatazione della partecipazione vasale nella diffusione metastatica del tumore ci permette di ammettere quanto fu anche clinicamente dubitato, e cioè che l'interruzione brusca della funzione midollare sia stata in diretta dipendenza dei rammollimenti trombotici.

A distanza di molti mesi, ancor oggi mi chiedo se la diagnosi di tumore della testa del pancreas era effettuabile nel nostro infermo, e francamente ne dubito. Lascio da parte alcune considerazioni, che potrebbero essere piuttosto una giustificazione che non una spiegazione della diagnosi incompleta, come, per esempio, il fatto che la sintomatologia nervosa dominava completamente il quadro clinico offerto alla nostra osservazione e che, come già dissi, i disturbi dolorosi addominali, il subittero e la distensione palpabile della colecisti trovarono — clinicamente parlando — altre sufficenti e convincenti spiegazioni.

Se, anche alla luce dei rilievi anatomo-patologici, si riesaminano l'anamnesi e l'obbiettività offerte dal nostro infermo, mi sembra che il caso qui illustrato sia sotto ogni aspetto straordinario, tanto la natura e la malattia seppero in esso intrecciare ed aggrovigliare le circostanze anatomo-clini-

che e le modalità patogenetiche più svariate e più rare. Mi sembra istruttivo riassumerle qui in poche righe: in un giovane di 20 anni, con sintomi prodromici di poco conto e limitati a dolori agli ipocondri e a lieve movimento termico, si stabilisce e si sviluppa un sarcoma della testa del pancreas, che già di per sè è una rarità anatomica, con un subittero che compare tardivamente e solo parecchi giorni dopo che si è stabilita una totale paraplegia flaccida, intervenuta acutamente, e cioè quando già era in corso la diffusione metastatica del neoplasma. Il tumore pancreatico, per quanto di notevoli dimensioni, non è palpabile perchè si estrinseca posteriormente. L'ittero è lieve e la ritenzione biliare è soltanto parziale, nonostante la sede e le dimensioni del tumore, e conseguentemente le feci non sono acoliche. Tutta la sintomatologia è accompagnata da febbre e da una stipsi d'altissimo grado e periodicamente anche da dolori in sede epigastrica ed ipocondriaca, che sono perfettamente giustificabili con la localizzazione clinica della lesione midollare a livello dell'8° segmento dorsale e con la constatazione isto-patologica di metastasi nei nervi radicolari in tale sede.

Ce n'è abbastanza, in questa breve traccia riassuntiva, non solo per giustificare il mancato riconoscimento diagnostico del tumore della testa del pancreas, ma addirittura — mi sembra — per meravigliare, anche in corso di discussione epicritica, che in un sol caso possa realizzarsi un così complesso imbroglio di evenienze rare od addirittura eccezionali e di sintomatologie e decorsi atipici.

Ho voluto dare una scorsa alla letteratura per rintracciare altri casi simili e ne ho trovato uno solo, illustrato nel 1926 da F. Castellani, in cui nel decorso clinico di un non riconosciuto nè riconoscibile sarcoma primitivo della testa del pancreas, pur esso a cellule rotonde, si stabilì una paraparesi dovuta a metastasi comprimenti il midollo a livello della III vertebra dorsale. In tal caso la sintomatologia nervosa si stabilì però gradualmente e la paraparesi ebbe, inizialmente almeno, tutti i caratteri della spasticità. In nessun caso della letteratura da me rintracciata ho visto menzionata la possibilità di metastasi cardiache (*), che invece furono riscontrate nel caso nostro.

In tutti i casi pubblicati gli Autori rilevano le enormi difficoltà della diagnosi, il sarcoma primitivo della testa del pancreas potendo decorrere assolutamente muto. Sembra anzi che sia peculiarità di questa rara affezione quella di creare quadri clinici imbrogliati, che indirizzano erroneamente il concetto diagnostico. Per citarne soltanto alcuni esempi, ricordo il caso di Schüler, in cui si pensò dapprima ad una gastrite cronica, e poi ad un tumore dello stomaco o del fegato, il caso di Rossi, in cui fu fatta diagnosi di tumore splenico, il caso di Stark, in cui si diagnosticò una cisti ovarica, il caso di Villard e Stefani, che fu clinicamente scambiato per una cirrosi epatica, i casi di Malan e di Kakels, che furono scambiati per tumori del rene, i casi di Rubinato, che fecero pensare a tumori dello stomaco e del colon, un caso di Righetti, in cui si sospettò una idro-ematonefrosi sin., un caso illustrato dal punto di vista anatomo-patologico da Bortolozzi e in cui clinicamente, a cagione di emoptoe ripetute, si era sospettata una tubercolosi

(*) In un caso illustrato da Aladàr v. Halasz esistevano metastasi in numerosissimi organi, cuore e pericardio compresi, ma dalla descrizione dell'Autore non risulta esaurientemente dimostrato che il tumore traesse proprio origine dal pancreas.

polmonare, ed infine i casi a diagnosi incerta di Costantini, di Marogna, di Marxer, di Oliari, di Calonzi, ecc.

Ma nell'esame della letteratura da me consultata nessun caso ho potuto rintracciare, che per l'età del paziente e la complessità della sintomatogia, clinicamente orientante verso lesioni d'altri apparati o sistemi, possa stare a paragone di quello qui illustrato.

Bisogna riconoscere che ancor oggi — nonostante gli enormi progressi fatti dalle nostre conoscenze e dai metodi di indagine — la diagnosi di sarcoma primitivo del pancreas è fra quelle che più facilmente presentano ostacoli insormontabili. Nonostante lo sforzo di identificare per tale affezione un quadro clinico, non dico, patognomonico, ma anche soltanto induttivo, del tutto eccezionali possono considerarsi i casi, in cui l'esistenza e la predominanza nel quadro clinico di segni plurimi sicuri di compartecipazione pancreatica (per esempio, totale occlusione coledocica, steatorrea, glicosuria, tumore addominale palpabile, scialorrea, ecc.) permettono di diagnosticare il tumore e di sospettare il sarcoma primitivo.

La ragione di sì grandi difficoltà diagnostiche va forse riferita al fatto che tale neoplasma da di sè scarsi segni diretti e clinicamente la maggior parte delle volte si tradisce soltanto attraverso manifestazioni metastatiche.

RIASSUNTO.

L'A. illustra dal punto di vista clinico ed anatomo-patologico l'interessante caso di un giovane ventenne che presentò bruscamente una paraplegia flaccida e nel quale la complessa sintomatologia clinica, mentre permise di affermare l'esistenza di una lesione trasversa totale del midollo spinale a livello dell'8° segmento dorsale, non permetteva di riconoscere l'esistenza di un tumore della testa del pancreas. Al tavolo anatomico, oltre al raro reperto di un voluminoso sarcoma primitivo della testa del pancreas, si potè constatare l'esistenza di numerose metastasi, interessanti il fegato, i reni, il cuore, le ghiandole retro-peritoneali, le meningi e i nervi radicolari. Oltre a ciò, accurate ricerche isto-patologiche permisero di mettere in evidenza focolai di rammollimento nel midollo spinale da trombosi neoplastico-infiltrativa, di cui l'A. offre anche documentazione fotografica.

Dalle particolarità eccezionali del caso l'A. trae motivo per una discussione clinica ed epicritica dettagliata e per porre in luce — anche sulla scorta di casi pubblicati da altri AA. — le enormi difficoltà che spessissimo si oppongono al riconoscimento diagnostico dei sarcomi primitivi della testa del pancreas.

BIBLIOGRAFIA.

Aladàr v. Halasz. Wien. Klin. Woch., 1908, n. 52, p. 1807.

Bortolozzi. Giornale Medico dell'Alto Adige, XII, n. 11, 1933, p. 868.

Boudin. *Les polyradiculonévrites généralisées avec dissociation albumino-cytologique*. Maloine, éd., Paris, 1936.

Calonzi. Il Policlinico, Sez. pratica, 1909, XVI, n. 13, p. 396.

Castellani. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, XLVII, n. 4, 1926, p. 77.

Cavazzani. Giornale Veneto di Scienze Mediche, X, 1936.

Costantini. Tumori, I, n. 6, 1912, p. 735.

Dandy. Citato da Schupfer.

Kakels. American Journal of the Med. Sc., 1902, CXXIII, n. 3, p. 471.

Malan. Policlinico, Sez. Chirurgica, 1909.

ID. La Clinica Chirurgica, 1909, XVII, n. 1, p. 200.
MAROGNA. Archivio Italiano di Chirurgia, 1923, VII ,p. 113.
MARXER. Archiv für Klinische Chirurgie, B. 135, 1925, p. 606.
MONDOR, GAUTHIER-VILLARS e SICARD. La Presse Médicale, 1933, n. 60, p. 1201.
OLIARI. La Clinica Chirurgica, 1902, X, n. 12, p. 1037.
RAMÓN CAJAL. *Histologie du Système Nerveux de l'homme et des vertébrés.* Maloine, éd., Paris, 1909.
RIGHETTI. La Clinica Chirurgica, 1913, XXI, n. 10, p. 2077.
ROSSI. Archivio ed Atti della Soc. Ital. di Chirurgia, XVII, 1903, pag. 184.
RUBINATO. Rivista critica di Clinica Medica, IV, 1903, n.ri 46, 47, 48.
SCHÜLER. Inaug. Dissert. Greifswald, 1894.
SCHUPFER. *I tumori del midollo spinale.* Relazione al XXXIV Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, Roma, 1928.
STARK. Citato da MONDOR, GAUTHIER-VILLARS e SICARD.
VILLARD e STEFANI. Lyon chirurgical, 1909.

III.

ISTITUTO C. FORLANINI - CLINICA DELLE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: On. Prof. EUGENIO MORELLI.

La reattività cutanea dell'uomo ai corpi dei bacilli di Koch.

Dott. E. CARLINFANTI.

Lo studio della tubercolosi sperimentale ha dimostrato che l'animale infetto presenta una squisita sensibilità agli antigeni tubercolari — che trova espressione classica nella reazione alla tubercolina — e ad un tempo una resistenza notevole alle reinoculazioni bacillari. Quest'ultima si manifesta con una reazione infiammatoria nel punto d'inoculazione (provocabile anche con l'iniezione di bacilli morti) e con la mancata generalizzazione del processo di superinfezione.

I rapporti fra l'uno e l'altro fenomeno non sono per ora ben definiti: mentre alcuni ammettono stretti legami fra reazioni immunitarie ed allergiche, altri avendo potuto sperimentalmente cogliere la dissociabilità fra i due modi di reagire, ritengono allergia ed immunità due « stati distinti » (Boquet) (anche se talvolta interferenti) o addirittura « indipendenti » (Ilvento, Maggiora e Vivaldi).

Le difficoltà che si presentano nello stabilire i rapporti esistenti fra lo stato d'ipersensibilità — definito dalla reattività alla tubercolina — e quello d'immunità espresso dalla resistenza alle superinfezioni, sono dovute anzitutto all'essere male confrontabili le reazioni di difesa ai bacilli, con quelle d'ipersensibilità ad un antigene come la tubercolina vecchia di Koch (la più largamente usata) costituito da un « insieme di sostanze alterate nelle brodoculture dagli enzimi dei germi, dall'eventuale azione dell'ossigeno, dall'invecchiamento, ma soprattutto dall'ebollizione prolungata » (Zironi).

È noto del resto che la tubercolina è una sostanza sprovvista per se stessa di qualsiasi potere sensibilizzante, mentre i bacilli tubercolari anche morti rappresentano un antigene completo dotato di spiccate proprietà allergizzanti. D'altra parte il potere desensibilizzazione che possiede la tubercolina non è sperimentalmente dimostrabile per i bacilli di Koch morti che hanno

anzi quello di risvegliare rapidamente la sensibilità sopita in seguito alla desensibilizzazione con tubercolina (Carlinfanti).

Queste considerazioni sui particolari caratteri dell'antigene tubercolinico hanno indotto già da qualche anno Zironi, e più recentemente Rondoni e Petragnani a deprecare l'impiego sistematico della tubercolina nello studio dell'allergia ed a ritenere desiderabili ricerche con antigeni bacillari meno denaturati.

Guidati da questi concetti abbiamo iniziato le presenti ricerche dirette a saggiare la reattività della cute dell'uomo ai bacilli uccisi col riscaldamento a 70° C, confrontandola parallelamente con quella alla tubercolina vecchia di Koch.

Tali ricerche abbiamo eseguite su malati di tubercolosi polmonare ed extrapolmonare dell'Istituto « Carlo Forlanini » e su pazienti affetti da malattie non tubercolari dell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma.

Non conoscendo l'attività del nostro antigene abbiamo preferito la via epidermica a quella intradermica, che in soggetti molto reattivi avrebbe potuto dar luogo a lesioni necrotiche, persistenti, del tipo del fenomeno di Koch.

Adoperando una pasta costituita di soli bacilli leggermente umidi, che veniva lasciata in contatto con la pelle per 24 ore, non era nemmeno necessaria l'effrazione dello strato epidermico per ottenere la reazione. D'altronde in individui particolarmente sensibili, anche la sola puntura della cute determinava dopo il contatto con la pasta, la formazione di un'escara, che eliminandosi lasciava al suo posto una piccola ulcera rotondeggiante, che impiegava lungo tempo a rimarginarsi.

Ritenemmo invece utile frizionare leggermente la cute con etere prima dell'applicazione della pasta bacillare, allo scopo di asportare le sostanze grasse e di rendere così più facile l'azione dell'antigene.

Riassumiamo qui sotto la tecnica di preparazione e di applicazione della pasta bacillare (P. B.).

Delle culture di bacilli tubercolari dello stipite bovino Vallée in terreno liquido minerale di Sauton vengono filtrati su carta; i bacilli vengono lasciati per 5 ore alla temperatura di 70° C.; quindi lavati abbondantemente sul filtro di carta con acqua distillata. La patina rimasta sul filtro viene lasciata asciugare fino alla consistenza di una pasta molle.

L'antigene viene conservato in un vasetto sterile ben chiuso sospendendovi un pezzetto di carta imbevuto di una piccola quantità di tricresol allo scopo di conservare la sterilità.

La tecnica di applicazione consiste nel frizionare con etere per circa 10 sec. la cute dell'avambraccio, e nel deporvi poi una piccola quantità (quanto un chicco di grano) della P. B., che viene fatta aderire alla cute mediante una piccola spatola. Il punto dell'applicazione viene protetto per 24 ore da un piccolo quadratino di guttaperca pergamenata, che viene tenuto bene aderente con cerotto.

La reazione che si osserva quando si toglie la guttaperca può variare dall'eritema appena visibile (nelle tabelle corrisponde al segno +) alla formazione di numerose piccole papule rosse in corrispondenza dei follicoli pilosebacei (+ + e + + +); la confluenza delle piccole papule può determinare nei casi di reazione più intensa una grossa papula ben rilevata (+ + + +). Più raramente la cute si ricopre di vescicole eczematoidi. Nei casi di reazione negativa la cute appare perfettamente sana.

Dopo aver stabilito che è possibile ottenere mediante i soli bacilli tubercolari morti messi a contatto della cute una reazione di tipo allergico, ab-

biamo cercato di paragonare la reattività alla P. B. colla reattività dello stesso soggetto alla tubercolina vecchia di Koch. A tale scopo si eseguiva contemporaneamente su di un avambraccio l'applicazione della P. B. colla tecnica descritta, sull'altro un'iniezione intradermica di 1/20 di mgr. di tubercolina bruta nel volume di 0,1 cmc. di soluzione fisiologica.

I risultati ottenuti dopo 48 ore sono esposti nella tabella I. Da un esame di essa risulta che la reattività alla tubercolina e quella alla P. B. non sempre vanno parallele, cioè a dire che a una maggiore sensibilità alla tubercolina spesso non corrisponde una più intensa reazione alla P. B. Vi sono anzi dei casi nei quali è evidente la dissociazione fra le due reazioni: in alcuni di essi osserviamo infatti una vivace reattività alla tubercolina che contrasta colla debole reazione ai corpi bacillari, mentre in altri casi meno frequenti ad una forte reazione alla P. B. si accompagna uno stato di scarsa sensibilità alla tubercolina.

*
* *

Nell'interpretazione di questi risultati occorreva anzitutto tener presente la diversa tecnica con la quale veniva saggiata la reattività all'uno ed all'altro antigene. È infatti evidente che una serie di fattori locali variabili da individuo a individuo potevano interferire nell'esperimento ed influenzare l'intensità delle reazioni. Ciò vale soprattutto per la reazione epicutanea.

Per questa ragione volendo precisare i rapporti fra i due tipi di allergia, piuttosto che ricorrere ad un'analisi del resto assai difficile dei vari fattori che possono influire sulle modalità del contatto fra i tessuti e l'antigene deposto sulla cute e quindi sul grado della reazione (1), abbiamo preferito porci in condizioni di esperimento, che permettessero un più esatto raffronto.

Abbiamo perciò studiato un altro gruppo di pazienti eseguendo contemporaneamente la reazione alla P. B. colla solita tecnica, la intradermo-reazione alla tubercolina ed insieme la reazione di Moro con la pomata alla tubercolina, modificandone leggermente la tecnica in modo da uguagliarla a quella della reazione alla P. B.

Dopo aver frizionato la cute con etere, la pomata (costituita di 1 parte di lanolina e 2 parti di tubercolina) veniva ivi deposta e lasciata per 24 ore applicandovi sopra guttaperca e cerotto. Le reazioni ottenute erano qualitativamente simili a quelle date dalla P. B.

I risultati esposti nella tabella II dimostrano che si incontrano abbastanza spesso casi di dissociazione fra reazione alla P. B. e reazione alla tubercolina, anche se s'impiega una tecnica uguale per le due reazioni.

Esaminando le tabelle I e II si osserva che la percentuale dei risultati positivi varia da un massimo ottenuto con l'intradermoreazione alla tubercolina (50 % di reazioni forti + + + + e + + +, 50 % di reazioni deboli + + e +), ad un minimo dato dalla reazione alla P. B. (14 % di reazioni forti, 62 % di reazioni deboli, e 24 % di reazioni negative). La reazione di Moro si è dimostrata meno sensibile (15 % di reazioni forti, 75 % di reazioni deboli, 10 % di reazioni negative) della intradermica.

(1) Accenniamo soltanto al fatto osservato nel corso di ricerche riferite altrove, che un'iniezione sottocutanea di istamina eseguita nel punto dell'applicazione epicutanea della P. B., rende la reazione più intensa; mentre un'iniezione di adrenalina ne diminuisce l'intensità. Ciò probabilmente in rapporto con l'influenza di queste sostanze sulla permeabilità della cute.

Tabella I.

	DIAGNOSI	Reazione intradermica alla tubercolina	Reazione alla P. B.
1) Regg. Giorgio .	Polmonite caseosa lobo inf. D. Bronco polmonite basilare S. Pnx. terap. a D. complicato da empiema.	++++	++++
2) Fort. Pietro . .	Infiltrato sotto-claveare a tipo di lobite. Tubercolosi produttiva dei lobi inferiori. Pnx. terap.	+++	—
3) Ior. Ottavio . .	Tbc. fibro-ulcerosa bilaterale.	+++	—
4) Valc. Egle . . .	Tbc. polm. bilaterale interstiziale emoftoica.	+++	—
5) Dias. Laura . .	Tbc. apicale D. subattiva. Focolai inattivi apicali a D., frenico exeresi D.	++	+
6) Bell. Ascenzio .	Tbc. polm. fibro-ulcerosa. Pnx. terap. S.	++	+
7) D'El. Antonio .	Tbc. infiltrativa del polmone D. a tipo di lobite ulcerosa con diffusione post-emoftoica omolaterale.	++	+
8) Lat. Antonio . .	Infiltrato tisiogeno sotto claveare D. con diffusione post-emoftoica omolaterale. Tbc. micronodulare ematogena del polmone D.	±	+
9) Matt. Umberto .	Lobite superiore D. escavata, a tendenza retrattile con diffusione micronodulare ai lobi inferiori. Laringite specifica.	+++	+
10) Cord. Antonio .	Infiltrato tisiogeno D. (apice del lobo inf.) con diffusione post-emoftoica nello stesso lato	+++	+
11) Rig. Alberto . .	Pnx. D. subtotale insufficiente per aderenze apicali e sottoapicali, datante da sei anni. Emottisi recente.	+++	+
12) Rasp. Giuseppe	Tbc. fibro-ulcerosa bilaterale diffusa. Esiti di pleurite S.	++	—
13) Spolet. Lorenzo	Tbc. fibro-ulcerosa bilaterale di probabile genesi ematogena. Esiti di pleurite mediastinica sup. D. in individuo luetico.	++	+
14) Bett. Mario . .	Fibro-torace post-pleuritico S. con ulcerazioni nel lobo sup. e probabile bronchiettasie nel lobo inf.	+++	+++
15) Cap. Giuseppe .	Tbc. nodulare biapicale; epidimite specifica bilaterale.	+++	+
16) Marin. Antonio	Tbc. fibronodulare cronica bilaterale prevalente a D. associata a sifilide polmonare sclero-gommosa.	++	++
17) Tort. Umberto .	Pleurite essudativa S. in via di riassorbimento. Tbc. fibronodulare del lobo super. D.	±	+++
18) March. Lorenzo	Granulia cronica bilaterale con prevalente localizzazione ai lobi sup. Sinfisi pleurica S .	+	+

Segue: TABELLA I.

	DIAGNOSI	Reazione intradermica alla tubercolina	Reazione alla P. B.
19) Fan. Vincenzo .	Tbc. polm essudativa del polmone S. iniziata sotto forma di infiltrato sotto-claveare, con diffusione post-emoftoica omolaterale e sinfisi pleurica.	++	+
20) Di Fa. Costant.	Tbc. polm. fibro-caseosa degli apici prevalente a D. Aortite luetica.	±	—
21) Ferr. Salvatore .	Tbc. fibro-ulcerosa bilaterale originata da doppio infiltrato sotto-claveare attualmente ulcerato a S.	+++	+
22) Matt. Alfredo .	Tbc. nodulare produttiva dell'apice e sottoapice S. con tre infiltrati di probabile origine ematogena in fase ulcerante.	+++	+++
23) Sant. Gino . .	Tbc. nodulare produttiva degli apici con con esiti di pleurite essudativa bilaterale.	+++	+
24) Luz. Cesare . .	Tbc. cronica micronodulare degli apici. Cavernula parailare D. da infiltrato secondario.	++	++
25) Con. Amleto . .	Tbc. fibro-ulcerosa bilaterale con caverna gigante medio toracica S. ed ulcerazioni multiple dei lobi sup.	+++	++
26) But. Massimo .	Tbc. bronco-pneumonitica del polmone S. a prevalente localizzazione medio-toracica con incipiente ulcerazione.	+++	—
27) Cal. Mario . . .	Neoplasma dell'apice polmonare S. (diagnosi toracoscopica) in soggetto ricoverato per lesione specifica del polmone S. Espettorato B. K. neg. (prova biologica e cult.).	+++	+++
28) Merc. Antonio .	Doppio infiltrato tisiogeno infraclaveare in via di ulcerazione a S. Tbc. nodulare ematogena biapicale. Insufficienza mitralica.	++	++++
29) De Bern. Rosa .	Pregressa Tbc. polm. D. già trattata con Pnx. ed ora regredita. Diffusione controlaterale con caverna sottoclaveare S. Espett. attualmente B. K. +.	++	+
30) Mast. Palmira .	Granulia Tbc. bilaterale cronica in fase di ulcerazione D. Laringite.	++	—
31) Alber. Ines . .	Granulia Tbc. bilaterale cronica in fase ulcerativa a D.	++	—
32) Panz. Adalgisa .	Tbc. recente sotto forma di infiltrazione.	++	—
33) Ve. Cira	Tbc. polm. produttiva bilaterale di origine apicale in corso di Pnx. bilaterale.	++	++
34) Buric. Ada . . .	Tbc. fibro-ulcerosa polm. D. in fase ulcerosa. Pnx.	++++	++
35) Fas. Bianca . .	Tbc. polm. micronodulare produttiva (Granulia cronica discreta) con esiti di pleurite bilaterale.	++	+++

Segue: TABELLA I.

	DIAGNOSI	Reazione intradermica alla tubercolina	Reazione alla P. B.
36) Cap. Anna . . .	Infiltrato parailare D.	+++	++
37) Lep. Margherita	Tbc. Fibroulcerosa da probabile infiltrato sotto-claveare S.	+++	+
38) Cer. Angelo . .	Tbc. polm. incipiente a carico del polmone S. col quadro radiologo di tramite a regressione spontanea.	+++	+
39) Tamb. Gaetano	Tbc. polm. essudativa ad impronta recente sotto forma d'infiltrazione diffusa bronco polm. dei campi medi polmonari bilaterali.	++	++
40) Mar. Romolo .	Tbc. polm. essudativa D. ad evoluzione emoftoica iniziata sotto forma di caverna precoce sottoclaveare D. Diffusione broncopneumonica omol.	+++	+++
41) Ch. Umberto .	Empiema trattato e residuato in fistola parietale.	++++	—
42) Del Gr. Giov. .	Tbc. cronica fibro-ulcerosa apice D.	+++	—
43) Lan. Ciro . . .	Tbc. osteoarticolare ginocchio S. Espettorato b. K. neg.	++++	+
44) Meg. Augusto .	Influenza	+++	—
45) Delm. Giusto .	Sclerosi laterale amiotrofica. Cistite cronica.	++	—
46) R. Francesco .	Influenza.	+++	—
47) Proiet. Vittorio	Sindrome Bantiana.	++	+
48) Falanc. Celeste	Emiplegia da probabile arterite leutica.	+	++++
49) Socc. Pietro . .	Tifo addominale.	++	+++
50) Luc. Angelo .	Tifo addominale.	+	—
51) Mart. Ruggero.	Emorragia cerebrale.	±	++++
52) Bar. Raffaele .	Colite cronica in soggetto luetico.	+++	—
53) Cac. Domenico.	Ascesso polmonare.	++	—

TABELLA II.

	DIAGNOSI	Reazione intradermica alla tubercolina	Reazione alla Pomata di Moro	Reazione alla P. B.
54) Lug. Domenico	Tbc. nodulare produttiva degli apici, prevalente a D.	+++	+	—
55) Cal. Dmenico .	Fibrotorace post-pnx. S. Tisi ulcero-fibrosa lobo sup. D.	+++	+++	++++
56) Mat. Gennaro .	Emottisi ripetute. Tbc. fibronodulare bilaterale.	++++	++++	—

Segue: Tabella II.

	DIAGNOSI	Reazione intradermica alla Tubercolina	Reazione alla Pomata di Moro	Reazione alla P. B.
57) March. Sante .	Infiltr. tisiog. D. a tipo di lobite con ulceraz. e modica diffusione mediotoracica S.	++++	++	++++
58) Leon. Pindaro .	Tbc. fibroulcerosa cronica dei due lobi sup. di origine ematogena con caverne apicali simmetriche.	++	+++	±
59) Mur. Mario . .	Tisi ulcero-fibrosa bilat. a tipo di lobite sup D. escavata per diffus. acido-nodosa omo- e controlaterale.	++	—	—
60) Cent. Pellegr. .	Fibrosi diffusa polm. D. conseguente a trattamento Pnx., con probabile sinfisi pleurica. Tbc. fibronodulare del lobo sup. D.	+++	++	—
61) Sant. Mario . .	Tbc. polm. D. già trattata con Pnx. e frenicectomia; successiva diffusione al lobo inf. D. complicata da pleurite essud. attualmente in cura di pneumotoracentesi.	+	—	—
62) Ris. Domenico.	Pleurite essud. S. in fase regressiva. Tbc. nodulare produttiva dell'apice D.	++	++	
63) Anton. Manlio.	Infiltrato tisiogeno sottoclaveare D. in fase ulcerata.	++	+	—
64) Can. Vincenzo .	Tbc. polm. cavitaria isolata dell'apice S. con disseminazione miliariforme bilaterale postemoftoica.	++++	++	—
65) Ric. Domenico.	Lobite sup. S. in fase fibroulcerosa con probabile sinfisi pleurica. Blanda disseminazione fibronodulare contro-laterale.	++++	++	—
66) Dam. Giovanni	Tbc. fibronodulare massiva dei lobi super. in soggetto luetico.	+	—	—
67) Cioc. Giovanni.	Lobite sup. D. in via di ulcerazione in corso di trattamento con Pnx. D. Dopo un anno stato generale florido. Tosse e catarro assenti, espett. b. K. neg.	+	—	++++
68) Ber. Aldo . . .	Granulia cronica bilaterale con pleurite essudativa D. in cura di pneumotoracentesi.	++	+	—
69) Lat. Antonio .	Infiltrato tisiogeno sottoclaveare D. con diffusione post-emoftoica omolaterale.	+	+	—
70) Picc. Giuseppe.	Infiltrato infraclaveare D. in fase ulcerosa.	++	+	—

Segue: TABELLA II.

	DIAGNOSI	Reazione intradermica alla Tubercolina	Reazione alla Pomata di Moro	Reazione alla P. B.
71) Mon. Salvatore	Tbc. bilaterale iniziatasi probabilmente sotto forma d'infiltrato. In cura da tre anni con Pnx. bilaterale.	++	+	+
72) Raug. Mario . .	Tbc. polm. S. in cura di Pnx.	++	—	++
73) Princ. David . .	Tbc. polm. di origine recente in cura di Pnx. D. con grossa caverna del lobo sup. e disseminazione broncogena omo- e controlaterale.	+++	+	—
74) Tas. Renato . .	Tbc. nodulare produttiva degli apici con diffusione secondaria sottoclaveare.	+++	++	++
75) Rugg. Carlo . .	Tbc. nodulare produttiva dei lobi sup. di origine ematogena con diffusione postemoftoica medio toracica D. a tipo broncopneumonico.	++	+	+
76) Bov. Pasquale .	Tisi cirrotica polm. S., sinfisi pleurica, caverna apicale.	+++	+	—
77) Rez. Benedetto	Infiltrato bilaterale sottoclaveare ulcerato a S. Pnx. a S.	+++	++	+
78) Can. Giovanni.	Tbc. ulcero-caseosa con caverna del lobo medio di S. in cura di Pnx. bilaterale.	++	+	+
79) Bianc. Emilio .	Tisi cirrotica cavernulare degli apici di origine ematogena con diffusione acinosa postemoftoica ai lobi inf.	+++	++	+
80) D'El. Antonino	Tbc. infiltrativa del polm. D. a tipo di lobite ulcerosa con diffusione postemoftoica omolaterale e controlaterale.	++	+	+
81) Cam. Enrico . .	Tbc. ulcero-caseosa D. Diffusione broncopneumonica controlaterale. Tbc. intestinale. Congestione laringea. Pnx. bilaterale. Pnx. peritoneo.	+++	+	+
82) Rom. Ruggero.	Tbc. polm. essudativa sotto forma di lobite ulcerosa S. ed incipiente diffusione controlaterale con periscissurite.	+++	+	++
83) Ber. Diodato .	Lobite sup S. a tendenza retrattile con diffusione controlaterale a tipo di periscissurite.	+++	++	+++
84) Del Cas. Gius.	Tbc. miliarica cronica attualmente in fase ulcerosa.	+	+	+
85) Rag. Eraldo . .	Tbc. ulcero-caseosa D. con vasta diffusione controlaterale.	—	—	—

Segue: TABELLA II.

	DIAGNOSI	Reazione intradermica alla Tubercolina	Reazione alla Pomata di Moro	Reazione alla P. B.
86) Tint. Arnaldo .	Tbc. iloghiandolare D. in fase ulcerosa.	+++	+++	—
87) Bern. Alessio .	Lobite ulcerosa sup S. con disseminazione acinosa controlaterale. Esiti di poliartrite cronica recidivante (probabile Still) con pseudo-anchilosi della colonna cervicale e delle ginocchia.	+++	+	+
88) Perot. Attilio .	Bronchiolite bronchiettasica basilare S. ad evoluzione emoftoica.	+	+	++++
89) Di Cos. Vinc. .	Tbc. polm. essudativa S. sotto forma d'infiltrato precoce sottoclaveare.	+++	++	++
90) Fav. Pasquale .	Tbc. fibro-ulcerosa apice D. con grossa caverna sottoclaveare e diffusione nodosa controlaterale. Tbc. laringea.	+++	+++	+
91) Cerv. Antonio .	Tbc. fibro-ulcerosa bilaterale prevalente a S., esiti di pleurite S.	++	++	+
92) Cas. Giuseppe .	Tbc. polm. essudativa sotto forma di infiltrato sottoclavicolare S.	+++	+++	+
93) Imb. Umberto .	Lobite sup. S. in cura di Pnx. parziale inefficiente a tendenza sinfisaria (Pnx. opaco).	++	+	++
94) Proiet. Angelo .	Tisi cirrotica del lobo sup. D. con sinfisi pleurica da pregressa pleurite ad evoluzione torpida.	+++	++	—
95) Cav. Levico . .	Tbc. fibro-nodulare bilaterale prevalente a S.	+++	+++	+
96) Dor. Alfredo . .	Tbc. fibro-ulcerosa prevalente a D.	+++	—	—
97) Pers. Gaetano .	Tisi cirrotica totale del polm. D. con sinfisi pleurica. Blanda disseminazione controlaterale a tipo produttivo.	++	—	+
98) Iacov. Lorenzo.	Tbc. fibro-nodulare in fase ulcerosa a D.	++	++	+
99) San. Pasquale.	Vecchia tisi fibro-ulcerosa della regione apicale D., più recente nella reg. apicale S. di origine ematogena.	++	+	++
100) Terz. Ermen. .	Tbc. ulcero-fibrosa simmetrica.	++	+	++

*
* *

Dai risultati ottenuti finora non si può riconoscere alla reazione alla P. B. un significato diagnostico o prognostico superiore a quello comunemente attribuito alla reazione alla tubercolina, nel senso che essa possa servire a stabilire la forma anatomo-clinica e il carattere più o meno evolutivo del processo.

Ma l'interesse di queste ricerche consiste nell'aver messo in evidenza la possibilità di una dissociazione della reattività ai due antigeni studiati. Tale dissociabilità dimostra che nel corpo bacillare si trovano antigeni verso i quali non tutti gli organismi infetti dal bacillo di Koch presentano uguale sensibilizzazione (1); e d'altra parte che, pur non reagendo all'antigene tubercolinico, l'individuo infetto può trovarsi in stato di allergia verso altri antigeni contenuti nel corpo bacillare.

Sembra dunque che l'allergia specifica non sia equivalente in ogni individuo, e che il saggio con la sola tubercolina non sia sufficiente a definire la fisionomia allergica individuale risultante dalla sensibilizzazione elettiva verso determinate frazioni antigeni del bacillo di Koch. Stato di allergia elettiva, il cui significato, sfuggito finora alle nostre indagini, può avere importanza notevole nella patogenesi dell'infezione tubercolare.

RIASSUNTO.

Con le presenti ricerche l'Autore ha inteso ricercare una reattività cutanea dell'uomo infetto dal bacillo di Koch ai corpi dei bacilli tubercolari e confrontarla con la reattività all'antigene più comunemente usato: la tubercolina vecchia.

Lo studio comparativo eseguito su di un gruppo di 100 pazienti tubercolosi e non tubercolosi a mezzo della tubercolina per via epi- ed intracutanea e di una pasta costituita esclusivamente da bacilli tubercolari uccisi a 70° C. impiegata per via epicutanea ha messo in evidenza una reattività ai corpi bacillari nel 76 % dei soggetti studiati; si è constatato inoltre che non sempre esiste parallelismo fra le reazioni in esame. S'incontrano infatti degli individui i quali pur reagendo assai debolmente alla tubercolina, presentano tuttavia una spiccata reattività ai corpi bacillari.

L'Autore ritiene questa dissociazione delle reazioni studiate una prova della possibile esistenza di uno stato di allergia elettiva dei vari individui verso particolari frazioni antigeni del bacillo di Koch.

*
* *

Ringrazio sentitamente il prof. G. Daddi per i consigli datimi nel corso delle presenti ricerche.

BIBLIOGRAFIA.

1) Boquet. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1926 (40) 11.
2) Carlinfanti. Ann. de l'Inst. Paseur, 1936 (57) 134.
3) Ilvento, Maggiora e Vivaldi. *Lotta contro la tubercolosi*, 1933 (11.
4) Moro. Münch. Med. Woche, 1908 (5) 217.
5) Rondoni. *La tubercolosi extrapolmonare.* Vol. I. Cap. VI, Ed. Wassermann e C.
6) Zironi. Boll. Ist. Sier. Mil., 1934 (2). Quaderni dell'allergia, 1936 (2) 3.

(1) Va tenuta presente anche l'influenza che gli elementi della cute stessa possono avere nel liberare dalla P. B. le sostanze cutireattive.

Clinica Pediatrica della R. Università di Padova
diretta dal Prof. G. Frontali

Vitamina C e fragilità capillare

per il Prof. G. Frontali, direttore

La *Rettifica* del Dott. Cotti (al suo articolo di egual titolo), nella quale cita le mie ricerche sulla fragilità capillare nello scorbuto frusto e manifesto e l'influenza della vitamina C in questi casi, mi costringe ad una risposta, che sarà brevissima per non tediare i lettori del « Policlinico » ma è indispensabile per chiarire la questione.

Che si sia *supposta* da tempo un'angiopsatirosi come base patogenetica dello scorbuto è noto a tutti. Non altrettanto facile è riuscita la dimostrazione di alterazioni vascolari caratteristiche.

Hess e Fisch (1914) e chi li seguì hanno riscontrato la prova del laccio positiva in soggetti scorbutici. Ma queste indagini, sia per la grossolanità del metodo, sia per la mancanza di un riscontro morfologico caratteristico, sia per la grande variabilità della resistenza vasale per ragioni costituzionali e condizionali diverse dallo scorbuto, mancavano di valore dimostrativo.

Quanto al Göthlin, la cui prima nota è quasi contemporanea con la mia, egli *induce* l'esistenza di uno stato di carenza rispetto al fattore C dalla presenza della prova del laccio positiva (secondo la sua tecnica) e dalla sua scomparsa in seguito alla somministrazione di un vettore di vitamina C. Ora è ben nota la grande variabilità individuale della resistenza vasale per ragioni indipendenti dallo scorbuto e pende tuttora la questione se la vitamina C eserciti un'influenza aspecifica sulla resistenza vasale in qualunque modo ridotta e finalmente l'esattezza della tecnica proposta da questo autore è molto discutibile e discussa dal Cotti stesso.

I lavori del Dalldorf, pubblicati nel 1933, sono poi di 2 anni posteriori alla mia nota del 1931.

Per tutte queste ragioni le mie ricerche sui capillari superficiali più delle precedenti estese ed approfondite, eseguite parallelamente con 3 metodi, perfettibili, ma rappresentanti ciò che di meglio finora possediamo (determinazione della fragilità vasale mediante la ventosa a decompressione graduabile. esame capillaroscopico e microfotografia dei capillari, misurazione della pressione capillare) in soggetti affetti da scorbuto manifesto e frusto, studiati inoltre con tutti i metodi sussidiari finora noti, hanno messo in evidenza per la prima volta un complesso di « sintomi capillari » caratteristici dello scorbuto, rapidamente regredibili sotto l'influenza dell'acido ascorbico e dei vettori di vitamina C, di pari passo, anzi con precedenza rispetto alla regressione degli altri sintomi clinici.

L'influenza della vitamina C su altre forme di aumentata fragilità vasale (morbo di Werlhoff, porpora atrombopenica), in base alle mie ricerche, è nulla o transitoria e facilmente distinguibile da quella specifica e permanente esercitata sulle alterazioni vascolari caratteristiche dello scorbuto.

Ho ritenuto opportuno ricordare ai lettori del « Policlinico » queste ricerche italiane, strettamente connesse col significato dell'influenza della vitamina C sugli endoteli vasali.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier G. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Giugno 1937 - XV Num. 6

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. CESARE FRUGONI.

Sul valore di alcuni metodi di laboratorio per il dosaggio dei lipidi del sangue.

La lipemia normale nell'uomo col metodo di Monasterio.

Dott. CLAUDIO CAMPANA.

I lipidi del sangue, contrariamente al glucosio, al calcio, all'acido urico e ad altri componenti del sangue normale, subiscono, anche in condizioni fisiologiche, le più amplie oscillazioni. Ciò è dovuto a molti fattori. Ricordo per esempio la costituzione: Gelera (16), Mjassnikow (23), Bufano ((6) trovano che per determinati abiti vegetativi, esistono corrispondenti aspetti del quadro lipidico.

Diversi AA. (György (17), Henes (15), Roffo (29), De Simone (11), Gelera, Melka (20) ed altri), hanno notato che la colesterina ascende dalla nascita alla pubertà, ed aumenta una seconda volta con la vecchiaia. Anche il clima e la temperatura, le condizioni meteorologiche (Petersen) (25), l'alimentazione, l'attività muscolare, avrebbero secondo le ricerche di molti AA., influenza sul quadro lipidico. Bufano (6) pensa giustamente che la causa di questa incostanza della lipemia sia dovuta alla scarsa sensibilità dei meccanismi regolatori, e al fatto che le lipine del sangue sono in buona parte materiali protoplasmatici che sfuggono, appunto perchè non tutte presenti nel sangue, all'azione dei meccanismi regolatori.

Ma un'influenza non lieve nel determinare queste oscillazioni ha anche la molteplicità e la diversità dei vari metodi di dosaggio, nonchè, in certi casi di metodi estremamente delicati, la tecnica personale del ricercatore.

Il dosaggio dei lipidi ha sempre costituito per i biologi un problema tecnico di assai difficile soluzione, problema che ancor oggi non si può dire completamente sistemato.

Le difficoltà sono inerenti alla natura stessa delle lipine. In un primo tempo si dosavano i grassi del sangue in blocco, senza alcuna distinzione. In seguito gli sforzi si rivolsero soltanto o prevalentemente verso la colesterina, sfruttando la reazione di Liebermann-Burchard in diversi metodi colorimetrici.

Poi, per la riconosciuta necessità di dover conoscere tutte le frazioni lipidiche, si cercarono metodi basati sulla estrazione frazionata e conseguente dosaggio titri- o gravimetrico. Oggi esistono molti metodi, ma non se ne conosce uno che possa definirsi perfetto.

Ogni metodo fornisce risultati diversi dagli altri e spesso molto diversi. In generale, come nota Bufano, con i metodi gravimetrici e titrimetrici si ottengono valori più alti che con i metodi colorimetrici. Però i metodi basati sulla precipitazione della colesterina con digitonina, danno valori più bassi di quelli comunemente portati dai metodi colorimetrici. Ciò sarà sufficientemente dimostrato in questa ricerca.

Le differenze fra i vari metodi sono spesso dovute alle deficienze insite in ciascuno di essi.

I più diffusi e ritenuti come classici dai ricercatori di tutto il mondo, non sono esenti da critiche. I metodi colorimetrici sono infidi. Quelli che traggono la loro origine dalla reazione di Liebermann-Burchard sono, ormai per comune osservazione, poco raccomandabili poichè non offrono sufficienti garanzie di precisione. Appartengono a questo gruppo i metodi di Grigaut (13), di Bloor (4), di Bloor modificato da Sackett (30), di Leiboff (18), di Autenrieth e Funk (2).

In questi metodi il paragone fra i due verdi non è mai scientificamente esatto e costituisce un giudizio del tutto soggettivo. La tonalità dei due verdi può essere diversa per ragioni inerenti al metodo: nel metodo di Bloor modificato da Sackett è molto facile che all'esame colorimetrico si presenti una colorazione bruna, quando l'estratto alcool-etereo abbia subito una troppa rapida evaporazione; altre volte senza causa apparente e malgrado la tecnica più accurata, si presenta un campione color verde smeraldo e l'altro verde erba. È noto che anche la luce e il calore alterano rapidamente il colore sottoposto al colorimetro; ciò ha importanza sopratutto per i dosaggi in serie, in cui la soluzione campione non potrà restare fissa al colorimetro più di un determinato numero di minuti.

Quando il tasso di colesterina scenda al di sotto dei 100 mgr. % (ciò che costituisce la regola in alcuni animali da laboratorio), il colore risulta molto chiaro e indefinito, aumentando le difficoltà di paragonarlo con esattezza alla soluzione campione. Anche la temperatura a cui avviene la reazione di Liebermann-Burchard ha notevole importanza; dai risultati di un recente lavoro

di A. Mirsky e M. Bruger (21), risulta che se la reazione avviene a temperatura ambiente, i risultati sono del 10-15 % superiori a quelli che fornisce la reazione stessa sugli stessi sieri, condotta a 5° C.

Come si è già detto, dalla temperatura dipende anche il colore che può variare dal verde-giallo all'azzurro in rapporto a quella (Miss M. R. Mattice) (19).

Per il metodo di Autenrieth e Funk, Bufano insiste anche sulla scarsa saponificazione (due ore in b. m. bollente), che è forse insufficiente a scindere completamente gli esteri colesterinici, e sul dubbio che la colesterina si lasci completamente estrarre dal residuo acquoso della saponificazione. Questi metodi, che hanno ampli margini di tolleranza, non possono dunque servire che a dosaggi approssimativi (ved. su questo argomento anche Myers e Wardell (24), Cornell B. S. (10), Elman R. e Taussig J. B. (12), Schube P. G. (31).

Nel metodo di Bang (3) l'estrazione alcoolica dei fosfatidi non può essere totale perchè la cefalina, che costituisce circa il 50 % dei fosfatidi totali, è poco solubile in alcool a 95°; per di più essa passa nel primo estratto petroletereo, essendo solubile, al pari della lecitina, nell'etere di petrolio (Monasterio) (22). Anche la separazione della colest. libera dagli esteri colesterinici, come è praticata nel metodo di Bang, non è esatta, perchè nel primo estratto (petroletereo), oltre ai fosfatidi e ai grassi neutri, passano anche gli esteri colesterinici. Per questi fatti si può forse spiegare la media elevata di colest. libera trovata da vari AA. con metodi non basati sulla precipitazione con digitonina.

Un grande passo verso la risoluzione del problema di un sicuro metodo di dosaggio è stato compiuto quando Windaus riuscì a trovare una saponina, la digitonina, che forma con la colesterina libera (o liberata dopo saponificazione) un composto stabile, insolubile in alcool-etere: il digitonin-colesteride. Il digitonin-colesteride può essere dosato con precisione scientifica.

È quindi logico che dai metodi basati sulla precipitazione della colesterina con digitonina ci si debbano attendere i risultati più esatti, pù costanti, più vicini alla realtà. Appartiene a questo gruppo di metodi, quello recentemente ideato da Monasterio (22), che riporto integralmente.

METODO DI MONASTERIO.

Reagenti necessari. — Etere solforico bidistillato; Alcool a 95° bidistillato; Acetone bidistillato; Cloroformio bidistillato; Soluzione alcoolica (in alcool a 95°) satura a freddo di cloruro di Mg.; Digitonina 2 % in alcool etilico a 70°; Etilato di sodio 3 % in alcool a 95°; Soluzione al 6 % di HCl in alcool a 95°.

È bene preparare piccole quantità della soluz. di digitonina, data la sua scarsa stabilità; la digitonina va sciolta a caldo in alcool e conservata possibilmente in ghiacciaia; se la soluz. diventa opalescente, è opportuno filtrarla prima dell'uso e se ha formato un abbondante precipitato, è necessario riscaldarla e poi filtrarla; è meglio rinnovarla almeno ogni settimana.

La soluz. di etilato di sodio si prepara nella maniera seguente: si pesano 3 gr. di Na metallico e si sciolgono in 100 cc. di alcool a 95°; la soluz. deve essere conservata al riparo della luce e, se diventa bruna, va rinnovata.

Miscela cromo-argentica di Nicloux: 5 gr. di nitrato di Ag. si sciolgono in 25 cc. di acqua distillata e vi si aggiungono 5 gr. di bicromato di K sciolti in 50 cc. di acqua distillata; si mescola bene con una bacchetta di vetro, si centrifuga e si lava due volte il precipitato con circa 50 cc. di acqua distillata e, senza disseccarlo, si scioglie in acido solforico concentrato, versandolo in un pallone tarato da 500 cc., ove lo si porta poi a segno con acido solforico concentrato.

Tiosolfato di sodio N/10.

Soluzione di amido 1 %.

Ioduro di K 10 %.

Soluzione cloroformica generale. — Due cc. di sangue ossalato, di plasma o di siero vengono estratti mediante la miscela di Bloor, che consta di tre parti di alcool a 95° e di una parte di etere: la miscela si prepara al momento dell'uso.

È preferibile usare il plasma o il siero, anzichè il sangue totale, perchè nell'estratto passano talora tracce di pigmento sanguigno che possono nuocere alla esattezza delle determinazioni.

L'estrazione si pratica nella maniera seguente: in un Erlenmeyer della capacità di circa 200 cc. si versano 40 cc. della miscela di Bloor e si aggiungono goccia a goccia agitando continuamente l'Erl., i due cc. di sangue; sempre agitando si bolle per due o tre minuti su bagno maria e si filtra il tutto attraverso un filtro di carta in una capsula di porcellana dalla capacità di circa 200 cc.; il precipitato rimasto nel filtro viene estratto una seconda volta nello stesso Erl. con 20 cc. della miscela di Bloor, bollendo per uno o due minuti su bagno maria, e si filtra nella stessa capsula attraverso lo stesso filtro; tale operazione si ripete una terza volta con 20 cc. della miscela. I filtrati raccolti nella capsula si evaporano a secco su bagno maria bollente; per questa e per le successive operazioni è necessario usare sempre un fornello elettrico.

Il residuo secco si scioglie in cloroformio; tale estrazione viene praticata ripetutamente mediante piccole quantità di cloroformio (2 cc. ogni volta) riscaldando brevemente la capsula su bagno maria ed aspirando la soluzione cloroformica con una pipetta: l'estratto cloroformico viene filtrato ogni volta attraverso un imbutino di vetro (del diametro di circa 2 cm.) contenente nella parte inferiore del gambo un fiocco di ovatta lavato con etere; viene così raccolto in un palloncino tarato della capacità di 10 cc., dove, dopo 4-5 estrazioni, viene portato a segno con cloroformio. Ho preferito usare tale sistema di filtrazione per evitare di perdere una parte dell'estratto, come avviene quando si filtra attraverso la carta. Se la soluzione non fosse perfettamente limpida, deve essere filtrata nuovamente, dopo che è stata portata a segno e mescolata attraverso un comune filtro di carta lavato con cloroformio e disseccato.

L'estratto lipidico del sangue può ora essere adoperato per la titolazione delle singole frazioni lipdiche.

1) *Lipidi totali.* — Due cc. della solz. cloroformica, esattamente misurati, vengono posti in un provettone della lunghezza di cm. 18 e del diametro di 3-4 cm., che va immerso in un bagno maria bollente, per fare evaporare completamente il cloroformio.

I lipidi sono così pronti per la titolazione.

2) *Fosfatidi.* — Altri due cc. della soluz. cloroformica si versano in un tubo da centrifuga della lunghezza di cm. 10 e del diametro di 16 mm. e si evaporano a bagno maria fino a circa mezzo cc.; si aggiungono quindi 7 cc. di acetone e 3 gocce di una soluzione alcoolica satura di cloruro di magnesio; si mescola soffiando nel fondo della provetta attraverso una piccola pipetta con prolungamento capillare, e si chiude la provetta con un tappo di sughero.

Dopo mezz'ora, ma anche dopo parecchie ore, se fosse preferito, si centrifuga il liquido, di cui si aspira poi con una provetta capillare, connessa con una pompa ad acqua la parte limpida sovrastante e si lava due volte il precipitato con circa 5 cc. di acetone, centrifugando ogni volta.

Terminato il lavaggio, se il precipitato non fosse ben secco, a causa della deliquescenza del cloruro di magnesio, si immerge la provetta in un bagno maria bollente per disseccarlo bene.

È necessario ciò per impedire che nella successiva soluzione del precipitato in cloroformio, passi attraverso il filtro il cloruro di magnesio, che potrebbe disturbare l'ossidazione finale.

Si aggiungono al precipitato 2 cc. di cloroformio, si riscalda su bagno maria bollente e si filtra attraverso un imbutino con tappo di ovatta, raccogliendo il filtrato in un provettone delle dimensioni dette; tale operazione si ripete 3-4 volte con circa 2 cc. di cloroformio.

Il provettone si immerge poi in un bagno maria bollente per fare evaporare il cloroformio, ed il residuo secco contenente i fosfatidi è pronto per la titolazione.

3) *Colesterina libera.* — Altri 2 cc. dell'estratto cloroformico si versano in un tubo da centrifuga graduato delle dimensioni dette, si fa evaporare il cloroformio fino a circa mezzo cc. e si aggiunge un cc. della soluzione alcoolica 2 % di digitonina; si bolle su bagno maria fino a ridurre il liquido a 1 cc. e si lascia stare mezz'ora; indi si centrifuga, si leva il precipitato con alcool a 95° mediante centrifugazione e si aspira l'alcool limpido sovrastante col sistema descritto; tale operazione si ripete una seconda volta, mescolando prima il precipitato all'alcool di lavaggio, mediante un capillare di vetro chiuso alla fiamma.

Ogni volta, prima di centrifugare, è opportuno aspettare alcuni minuti (10-15 m.) affinchè la digitonina mescolata al precipitato di digitonin-colesterite possa sciogliersi nell'alcool.

Si evapora poi l'alcool fino a secco su bagno maria, ed il digitonin-colesteride è così pronto per la titolazione.

Nel metodo originario lasciavo agire la digitonina per 6 ore e più; ma poi ho visto che per la precipitazione del digitonin-colesteride basta mezz'ora mentre dopo tale lasso di tempo può precipitare una grande quantità di digitonina che nei lavaggi successivi con alcool non viene sempre sciolta completamente. È opportuno perciò di centrifugare sempre mezz'ora dopo l'aggiunta della digitonina.

4) *Colesterina totale.* — Altri 2 cc. dell'estratto cloroformico sono versati in una comune provetta e trattati con 2 cc. della soluz. 3 % di etilato di sodio; si chiude la provetta con un tappo di sughero e la si immerge in un bagno maria a 70°; dopo due ore si aggiungono 2 cc. della soluz. alcoolica 6 % di acido cloridico, per neutralizzare la soluzione; si evapora quasi a secco e si estrae quindi 5-6 volte con circa 2 cc. di cloroformio; l'estratto coloroformico si filtra ogni volta attraverso il solito imbutino con tappo di ovatta, in una provetta da centrifuga delle dimensioni dette, e si evapora ogni volta su bango maria il cloroformio, per impedire che il suo volume diventi così grande da esserne difficile l'evaporazione.

Gli estratti riuniti nella provetta si evaporano fino a circa mezzo cc., vi si aggiunge 1 cc. della soluzione alcoolica 2 % di digitonina e si bolle fino a ridurre il liquido a circa 1 cc. si lascia in riposo mezz'ora e poi si procede come è stato descritto per la colesterina libera.

Si ottiene così la colesterina totale (colest. libera + colest. comb.).

Titolazione generale.

Al provettone contente i lipidi totali, a quello contente i fosfatidi ed alle provette da centrifuga contenenti la colesterina libera e la colestrina total, si aggiungono con la massima esattezza 5 cc. della miscela cromo-argentica di Nicloux.

In un pravettone vuoto si versano 5 cc. di tale miscela, che viene così titolata ogni volta.

È bene accertarsi, prima dell'aggiunta della miscela cromo-argentica che tutte le frazioni lipidiche siano ben secche, perchè, se rimanessero tracce del solvente, queste ridurrebbero parte della miscela e causerebbero così un errore nel dosaggio.

I provettoni e le provette si immergono quindi nella sabbia contenuta in un fornello elettrico; il livello della miscela cromo-argentica contenuta eni tubi deve essere al

di sotto della superficie della sabbia; la temp. del bagno si porta a 160°. Dopo 15' si versa la miscela cromo-argentica dalle provette in provettoni, affinchè l'ossidazione si compia meglio, le provette si conservano per titolare le traccie di acido cromico rimasto (sono queste le provette da centrifuga contenenti la colesterina libera e la colest. comb.). Se durante il riscaldamnto la miscela cromo-argentica di qualche provettone avesse assunto un colore verde-smeraldo per essersi completamente ridotta, si aggiungono con la massima esattezza in tale provettone altri 5 cc. della miscela e se ne prende nota; se anche gli altri 5 cc. aggiunti venissero ridotti se ne aggiungono altri 5 cc.

Dopo un'ora i provettoni vengono tolti dal bagno di sabbia e lasciati raffreddare; il contenuto di ognuno di essi si versa in un Erlenmeyer della capacità di circa mezzo litro e si lava ripetutamente il provettone con acqua distillata, versando il liquido di lavaggio nell'Erlen.; anche le provette, dove era contenuto il digitonin-colesteride trattato con la miscela cromo-argentica, vanno lavate con acqua distillata e il liquido di lavaggio si versa nello stesso Erlenmeyer; il volume totale del liquido deve essere di circa 200-250 cc.

Si lascia raffreddare e poi si titola. Lo stesso Erlen. può essere adoperato per tutti i tubi, dopo essere stato lavato ogni volta con acqua distillata.

La titolazione dell'acido cromico non ridotto viene praticata mediante tiosolfato N/10 contenuto in una microburetta di Bang; nell'Erl. si aggiungono 10 cc. della soluzione di ioduro di potassio, si mescola e si fa cadere goccia a goccia dalla microburetta la soluzione di tiosolfato, fino a quando il colore del liquido sia diventato giallo-chiaro. Per rendere quindi più sensibile il viraggio, si aggiungono poche goccie della soluzione di amido e si continua a far cadere dalla buretta il tiosolfato finchè il liquido abbia assunto una colorazione lievemente azzurra; il viraggio è ben netto e con un po' di esercizio lo si rileva facilmente.

Si noti che quando si aggiunge la soluzione di KJ, si forma un abbondante precipitato di ioduro d'argento, che però non disturba punto la titolazione.

Calcolo.

Sottraendo i CC., di tiosolfato N/10 impiegati per titolare le varie frazioni lipidiche, da quelli usati nella titolazione dei 5 cc. della miscela cromo-argentica, si conosce il valore di riduzione di tali frazioni.

Qualora siano stati impiogati 10 cc. acido cromico per ossidare una varia frazione lipidica, è necessario moltiplicare per due il titolo dell'acido cromico e sottrarre dalla cifra così ottenuta i cc. di tiosolfato usati per titolare tale frazione; se invece sono stati impiegati 15 cc. di acido cromico, bisogna moltiplicare per tre il titolo dell'acido cromico e procedere come sopra.

Dopo aver determinati i valori teorici delle singole frazioni li ho controllati con tale metodo. Essi sono i soggetti: 3,10 per i fosfatidi (media dei coefficenti di riduzione della oleopalmitillecitina e della oleostearil-cefalina), 3,93 per la colesterina, 3,90 per gli acidi colesterinici, 3,54 dei grassi neutri (coefficenti di riduzione della trioleina).

Il valore di riduzione delle frazioni lipidche, ottenuto col calcolo indicato sopra, deve essere moltiplacato per 250 per essere riferito a 100 cc. di sangue; il prodotto si divide per ciascuno dei coefficienti indicati a secondo della frazione in esame.

Il valore di riduzione del digitonin-colesteride va diviso, per semplicità di calcolo, per 10,48; se infatti tale valore venisse diviso per 2,55, si otterrebbe il digitonin-colesteride, che dovrebbe essere poi diviso per 4,11, dato che gr. 4,11 di digitonin-colesteride corrispondono a gr. 1 di colesterina.

La colesterina combinata si ottiene sottraendo la colesterina libera da quella totale. La cifra che così si ottiene indica la quantità di colesterina liberata dalla sua combinazione con acidi grassi (esteri colesterinici).

Per ottenere gli esteri colesterinici, bisogna moltiplicare tale cifra per 1,68, dato che 1 gr. di colesterina corrisponde a gr. 1,68 di oleato di colesterina.

Per ottenere i grassi neutri, si moltiplica per 250 il valere di riduzione dei lipidi totali edal numero così ottenuto si sottrae la somma dei valori di riduzione delle singole frazioni lipidiche (fosfatidi, colesterina libera ed esteri colesterinici), riferiti sempre a 100 cc. di sangue.

Addizionando le singole frazioni lipidiche, e cioè i fosfatidi, la colesterina libera, gli esteri colesterinici ed i grassi neutri, si ottiene il valore della lipemia totale.

Modificazioni e avvertenze.

A questo metodo, senza compromettere in alcun modo i risultati finali, ma rendendolo in alcuni punti più semplice e meno passibile di errori, ho creduto di poter apportare alcune modificazioni:

1) Non è necessario filtrare l'estratto cloroformico negli imbutini con tappo di ovatta, perchè non sempre l'estratto filtra perfettamente limpido. Per non disperdere parti di estratto, si può usare un filtro di carta molto piccolo e lavarlo col cloroformio puro che occorre per arrivare a 10 cc. di soluzione generale.

2) Riscaldando ripetutamente la soluzione di digitonina, per scioglierne il precipitato che si forma, si evapora ogni volta una certa quantità di alcool per cui a poco a poco la soluzione non è più in alcool a 65°, ma contiene maggior quantità di acqua. Avviene allora che non si mescoli bene col residuo di evaporazione dell'estratto cloroformico.

In questo caso bisogna aggiungere qualche goccia di alcool assoluto finchè estratto cloroformico e soluzione di digitonina si siano perfettamente mescolate in un tutto omogeneo e trasparente.

3) Dopo aver atteso mezz'ora perchè la colesterina si combini con la digitonina, si può direttamente aggiungere alcool di lavaggio, senza prima centrifugare e togliere con la pompa ad acqua la piccola parte di liquido sovrastante il precipitato, composta quasi esclusivamente di alcool.

4) Quando si fa seccare il precipitato di $MgCl_2$ dal residuo di acetone che permane dopo l'aspirazione, bisogna tenere le provette molto oblique, perchè altrimenti qualche parte del precipitato può schizzare fuori della provetta o sull'eventuale tappo.

5) Ottenuto il residuo secco, bisogna essere rapidissimi nello aggiungere cloroformio, a causa del grande potere igroscopico del $MgCl_2$; altrimenti la soluzione cloroformica rimarrà intorbidita e la titolazione finale dei fosfatidi, alterata. Per la stessa ragione non bisogna pipettare ogni volta tutta la soluzione cloroformica, ma lasciarne sempre un po' per coprire e difendere dall'umidità dell'aria il precipitato di $MgCl_2$.

6) Bisogna fare attenzione a non superare i 160° nel bagno di sabbia, perchè al di sopra di questa temperatura il campione si altera. Io consiglierei anzi di mantenersi a una temperatura più bassa (120°130°) che è sufficiente allo svolgersi completo dei processi di ossidazione.

7) Bisogna ogni volta non solo dosare la miscela di Nicloux, ma sottoporla al bagno di sabbia per la stessa durata e alla stessa temperatura dei campioni che si vogliono titolare.

8) Si cerchi di far evaporare le soluzioni cloroformiche a temperatura appena superiore al punto di ebollizione, usando magari una pompa ad acqua per l'aspirazione, per impedire che una parte del cloroformio si disperda per capillarità assieme al soluto.

Il metodo di Monasterio si pratica su 2 cc. di sangue, plasma o siero, cioè su una quantità abbastanza elevata; sono perciò eliminati i difetti dei micrometodi, in cui il minimo errore si ripercuote fortemente sui risultati finali. D'altra parte non presenta l'inconveniente del metodo di Grimbert, Weill e Laudat (14) che richiede per ogni dosaggio 20 cc. di sangue, ed è quindi poco indicato per ricerche cliniche.

L'estrazione dei lipidi con la miscela di Bloor bollente, ripetuta 3 volte, può essere ritenuta completa, anche per ciò che riguarda le lipine legate alle proteine o ad altri composti. La breve durata (10-15 m') dei lavaggi con alcool del digitonin-colesteride impedisce che una benchè minima parte di questo si sciolga nel liquido di lavaggio, così che non è possibile cercare di spiegare con un simile meccanismo i bassi valori di colesterina sia libera che totale trovati usando la digitonina. D'altra parte i dosaggi eseguiti da me in altra ricerca in sieri ad alto contenuto colest., nonchè ricerche eseguite da diversi AA. in nefrosi lipoidee, gravidanza, morbo di Cushing, con lo stesso metodo, dimostrano che sono rilevabili anche ipercolesterinemia eccezionalmente elevate. È quindi da ritenere che le medie ottenute col metodo di Monasterio, siano vicine alla realtà.

Mi sono proposto di portare un contributo alla conoscenza della lipemia normale, nell'uomo, studiando otto casi normali col metodo di Monasterio.

In altri casi normali ho dosato la colesterina totale con uno dei più diffusi metodi colorimetrici (Auteurieth e Funk) per poter paragonare i risultati di due metodi così diversi.

Alcuni sieri sono stati a questo scopo studiati contemporaneamente con entrambi i metodi.

I campioni di sangue furono prelevati dalla piega del gomito la mattina, a digiuno da 12 ore. I dosaggi furono eseguiti sul siero, dopo coagulazione in termostato.

PROTOCOLLI.

Storie cliniche.

1) *Metodo di Monasterio.*

Caso 1°. — G. Anna, a. 33. Convalescente di reumatismo artic. acuto; apiretica; urine: n. d. n.; sangue modica anemia: R. W. negat.; press. 50-130.

Caso 2°. — Di P. Maria, a. 19. — Probabile tumor cerebri; urine, sangue normali; R. W. negat.; press. 70-110.

Caso 3°. — V. Marcello, a. 35. — Nevrastenia cenestopatica; sangue, urine normali; R. W. negat.; press. 70-110.

Caso 4°. — B. Clorinda, a. 26. — Tonsillite guarita; apiretica; urine, sangue, press. normali.

Caso 5°. — B. Maria, a. 18. — Eritema nodoso guarito; urine, sangue, press. normali.

Caso 6°. — Di L. Maria, a. 30. — Morbo di Reynaud-Sclerodermia; apiretica; sangue: n. d. n.; urine: alb. +; press. 55-95.

Caso 7°. — R. Livia, a. 24. — Pleurite essudativa in regressione; apiretica; sangue, urine, press.: n. d. n.; R. W. negativa.

Caso 8°. — T. Paola, a. 19. — Reumatismo articolare sub-acuto; sangue, urine, press.: n. d. n.; R. W. negativa.

2) *Metodo di Autenrieth e Funk.*

Caso 9°. — C. Nazzarena, a. 41. — Nevralgia del brachiale; apiretica; apparato circolatorio normale; sangue, urine: n. d. n.

Caso 10°. — L. Maria, a. 57. — Gastrite ipercloridrica (ulcera ?); press. 90-140; R. W. negat.; sangue e urine: n. d. n.

Caso 11°. — I. Maria, a. 54. — Nevralgia del trigemino; apiretica; press. 75-125; sangue, urine, ecc.: n. d. n.

Caso 12°. — G. Elisa, a. 27. — Appendicite subacuta febbrile (39°); sangue e urine normali; press. 78-112.

Caso 13°. — M. Anna, a. 19. — Cistopielite; apiretica; sangue norm.; press. 80-112; urine: alb. +.

Caso 14°. — P. Maria, a. 51. — Insufficienza e stenosi mitralica in scompenso. Leggera epatomegalia da stasi.

Caso 15°. — Di M. Augusta, a. 22. — Convalescente di eritema nodoso; apiretica.

Risultati
(espressi in mgr. per 100 cc. di sangue).

1) *Metodo di Monasterio.*

Casi	FRAZIONI LIPIDICHE (1)								
	G. N.	F.	C. T.	C. L.	C. C	E. C.	L. T.	E. C / C L.	F. / C. T.
1°	87	387	155	85	70	117	676	1,37	2,49
2°	121	376	164	95	69	116	708	1,22	2,04
3°	38	395	178	76	102	171	680	2,25	2,21
4°	66	250	113	57	56	94	467	1,65	2,21
5°	131	235	132	60	72	121	547	2,00	1,77
6°	21	250	90	81	9	16	368	0,20	2,77
7°	202	274	159	107	52	87	670	0,81	1,72
8°	145	108	126	73	53	89	412	1,22	0,85
Medie	101	290	139	79	60	101	566	1,34	2,00

(1) G. N. = grassi neutri ed acidi grassi; F. = Fosfatidi; C. T. = colesterina totale; C. L. = colesterina libera; C. C. = colesterina combinata; E. C. = eteri colesterinici; L. T. = lipemia totale; C. C.: C. L. = rapporto tra eteri colest. e colesterina libera; F.: C. T. = rapporto tra fosfatidi e colesterina totale.

2) *Metodo di Autenrieth e Funk.*

Casi	Colest. tot.
9°	138
10°	198
11°	176
12°	141
13°	151
14°	167
15°	216
Media	169

I risultati da me trovati negli 8 casi normali, usando il metodo di Monasterio, non si discostano molto dai risultati ottenuti da questo Autore, manifestando però una non lieve differenza in più a carico dei fosfatidi. Infatti mentre questi, nei dieci casi normali di Monasterio sono oscillati fra mgr. 170 e 250 % nel plasma, mantenendosi costantemente vicini alla media di 217, nei casi da me esaminati, hanno raggiunto la media molto più elevata di mgr. 290 %, subendo oscillazioni molto più ampie, da 108 a 395.

Che i fosfatidi possano subire notevolissime oscillazioni, lo provano le ricerche di Capra (8) e Bufano, che videro valori minimi di mgr. 28 % e massimi di 600, adoperando il metodo di Bang-Condorelli, con una media di circa mgr. 250-280 %, superiore dunque a quella trovata da Monasterio, e vicina alla media dei miei casi. Ai valori di Monasterio si avvicinano molto quelli forniti da Bloor (5), che nel plasma trova per i fosfatidi mgr. 220 % nei maschi e 190 % nelle femmine. Però Chauffard, Laroche e Grigaut (9) hanno trovato valori molto bassi oscillanti attorno a mgr. 115 %.

I valori trovati per la colest. totale, confermano i risultati di altri AA. che usando la digitonina, hanno sempre trovato valori inferiori a quelli comunemente dati con metodi colorimetrici o con altri metodi. Se infatti la media da me trovata di mgr. 139 % non coincide con quella di Monasterio oscillante attorno ai mgr. 120 % pure è in armonia con i risultati di Szent e György (32) (media mgr. 150 %) e di Burger (7) che ha trovato, in condizioni normali mgr. 110-150 % di colesterinemia, entrambi usando la precipitazione con digitonina; ed è in ogni modo ben lontana dalle medie di Bloor, che nel plasma trova col suo metodo medie di mgr. 220 % nei maschi e 240 % nelle femmine. È pure inferiore alla media del metodo di Autenrieth oscillante tra i 140 e 160 mgr. % secondo Autenrieth e Funk (2) e tra 160-180 secondo Pincussen (26), Signorelli, con l'Autenrieth trova una media di mgr. 166 %. Chauffard, Laroche e Grigaut trovano valori tra mgr. 150 e 180 %. Alcuni AA. hanno considerato normali, colesterinemie che giungevano intorno ai mgr. 300 % ed oltre.

Essendo stata dosata la colest. totale in un altro gruppo di individui normali (caso 9°-10°-11°-12°-13°-14°-15°) con metodo di Autenrieth, furono trovati valori molto superiori Mentre negli otto casi in cui si usò la digitonina, furono riscontrati valori minimi di mgr. 90 % e massimi di 178, con una media di 139, nei sette sieri trattati col metodo di Autenrieth, il valore minimo fu

di mgr. 141 % e il massimo di 216, con una media di 170, che coincide perfettamente con quella trovata da altri con lo stesso metodo. Per di più, nel corso delle esperienze, ricercai nello stesso siero la colesterina totale con la digitonina e con il metodo di Autenrieth e trovai costantemente che i risultati col metodo di Monasterio stavano a quelli col metodo di Autenrieth, come circa 79:100. O meglio il metodo colorimetro di Autenrieth ottiene risultati che sono superiori a quelli del metodo alla digitonina, in misura del 20,24 %. Del resto questo rapporto si verifica anche nelle medie esposte più sopra (Monasterio mgr. 139 %-Autenrieth mgr. 170 %).

La colesterina libera, delle diverse frazioni lipidiche, è quella che meno va soggetta a forti oscillazioni. Ciò è dovuto con molta probabilità al fatto che la colest. libera non costituisce un elemento di consumo, un materiale di ricambio, ma entra a far parte del protoplasma come elemento necessario alla estrinsecazione delle più complesse funzioni vitali.

È perciò la frazione lipidica che ha più il diritto di avvicinarsi alle costanti chimiche del sangue.

La media ottenuta nei casi studiati è stata di mgr. 79 % ed i singaoli valori si sono aggirati sempre vicino a questa cifra. Un valore medio più basso (mgr. 50 %) ma con oscillazioni più ampie, ha trovato Monasterio. Bufano e Capra, col metodo di Bang-Condorelli, hanno riscontrato per la colesterina libera normale medie perfettamente in armonia con quella da me riscontrata. Le medie del metodo colorimetrico di Grigaut, sono di mgr. 60 %.

Ammesso come pacifico che la colesterina libera oscilli in condizioni fisiologiche tra 50 e 90 mgr. %, secondo i diversi AA., bisogna allora abbandonare l'affermazione che la colesterina libera stia alla totale come 1:3. Infatti moltiplicando per 3 i valori medi della colesterina libera si dovrebbe avere una cifra di colesterina totale più alta di quanto non dia in realtà. Infatti molti AA. considerano errato questo rapporto (Tannhauser, Wacker e Hueck) (33).

Oscillazioni notevoli subirono gli eteri colesterinici i cui valori minimi e massimi furono di mgr. 16 % e 171 %, con una media di mgr. 101 %, di non molto inferiore alla media data da Monasterio per la stessa frazione (mgr. 112 %). Si è quindi ben lontani dai valori trovati da Bufano, che, più frequentemente si trovano tra 160-180 mgr. %, ma che relativamente spesso giungono a mgr. 500 % e oltre. Ora, se si calcola quanta colesterina è contenuta in 500 mgr. eteri colesterinici, il che si può ottenere dividendo questa cifra per 1,68, considerato che un grammo di colesterina corrisponde a gr. 1,68 di oleato di colesterina, e se si fa la somma della colesterina libera e della combinata, si giunge a cifre di colest. totale eccessivamente alte e in contrasto con la media della maggioranza degli AA.

I grassi neutri ed ac. grassi sono determinati per differenza e rappresentati da una cifra unica in cui si comprendono anche i saponi; di questi ultimi d'altra parte è ancora dubbia la presenza nel sangue (Rabbeno) (27), in cui subirebbero una scissione idrolitica.

Per questi ho trovato valori di poco inferiori a quelli di Monasterio, con una media di mgr. 101 %, molto vicina anche a quella di Bloor, Chauffard, Laroche, Grigaut hanno trovato invece una media che corrisponde a circa il

doppio delle medie suddette, e cioè di mgr. 230 %. Le oscillazioni sono però state notevoli, con minimo di mgr. 21 % e massimo di 202. Che questa frazione abbia valori variabili, lo si comprende se si pensa alla funzione metabolica che coprono i grassi neutri e gli acidi grassi.

Le cifre dei lipidi totali variano tra mgr. 368 % e 708 % con una media di mgr. 566 %.

Per uno studio completo del quadro lipemico sono importanti a conoscersi anche due rapporti: $\frac{\text{esteri colesterinici}}{\text{colesterina libera}}$ e $\frac{\text{fosfatidi}}{\text{colesterina totale}}$.

Il primo rapporto ha subito nei casi da me studiati, notevoli oscillazioni da 0,20 a 2,25. La media di 1,34 è inferiore a quella di Monasterio per il plasma che corrisponde a 2,37.

Più costante fu il rapporto $\frac{\text{fosfatidi}}{\text{colesterina totale}}$ che rimase molto vicino alla media di 2,00, corrispondente a quella che Monasterio ha trovato nei suoi casi normali, ma ben lontana dal rapporto di 0,96 fissato da Allen (1) per il plasma, da cui risulterebbe che i fosfatidi sono presenti nel plasma normale in quantità inferiore alla colesterina totale.

Conclusioni.

I risultati di questa ricerca portano a concludere che non si può parlare di valori lipemici in senso assoluto, ma che essi sono in funzione del metodo usato. I dosaggi della colesterina totale con metodi diversi hanno portato a valori differenti. In tutti i casi e in proporzione pressochè costante il metodo di Autenrieth e Funk ha dato risultati superiori a quello di Monasterio; avendo dosato contemporaneamente la colesterina totale nello stesso campione di siero sia con l'uno che con l'altro metodo, la differenza di risultati è stata dimostrata in modo ancora più evidente.

Credo di poter attribuire queste divergenze di risultati alle manchevolezze insite nei metodi colorimetrici in genere e in quello usato (Autenrieth) in ispecie. Questo metodo può dunque servire benissimo per i bisogni della clinica, ma per misurazioni esatte e complete è necessario oggi orientarsi verso metodi più scientifici.

I metodi basati sulla precipitazione della colesterina libera (o liberata dopo saponificazione) con digitonina (((Windaus), soddisfano in gran parte a queste esigenze. Lo studio deve anche estendersi a tutte le altre frazioni lipidiche del sangue; ciò è ormai universalmente ammesso; non si può infatti prendere in considerazione il comportamento di una singola frazione, trascurando le altre. Esiste fra le diverse frazioni lipidiche una solidarietà (Rondoni) (28) che non può essere dimenticata. Il metodo di Monasterio soddisfa a queste esigenze e non presenta dal punto di vista tecnico eccessive difficoltà.

I miei risultati concordano in genere con quelli dell'A. del metodo. Solo i fosfatidi si sono dimostrati nei miei casi considerevolmente più alti.

I valori riscontrati col metodo di Autenrieth, concordano con quelli ottenuti da altri usando lo stesso metodo. Non mancano però AA. per i quali le medie di 160-180 mgr. % non corrisponderebbero alla maggioranza dei casi normali, ma sarebbero troppo alte.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato in nove individui presumibilmente normali, la lipemia col metodo di Monasterio, apportando a questo alcune modificazioni e confermando in genere i risultati dell'Autore del metodo; ha dosato la colesterina totale in otto individui normali col metodo colorimetro di Autenrieth e Funk, confermando i risultati di molti altri AA.: ha però osservato che esso, per quanto riguarda la colesterina totale, fornisce risultati superiori al metodo basato sulla precipitazione con digitonina.

Queste differenze di risultati, manifestatesi anche usando lo stesso siero, sono dovute a scarsa precisione dei metodi colorimetrici.

L'A. pensa che il metodo di Monasterio risponda alle esigenze di una ricerca scientifica esatta e completa sui lipidi del sangue.

BIBLIOGRAFIA.

1) ALLEN. J. Biol. Chem., 49, 201, 1928.
2) AUTENRIETH e FUNK. Münch. Med. Wschr., 1243, 1913.
3) BANG. *Mikromethode zur Blutuntersuchung.* München, Bergmann, 1922.
4) BLOOR. Riferito da STONE in: *Blood Chemistry colorimetric methods.* II ediz. New York.
5) ID. J. Biol. Chem., 49, 201, 1928.
6) BUFANO. *La fisiopatologia clinica e sperimentale della lipemia.* Ist. Ed. Sc., Milano, 1929.
7) BÜRGER. Ergebn. der Inn. Med. ecc., 34, 583, 1928.
8) CAPRA. Arch. di Pat. e Clin. Med., 1928.
9) CHAUFFARD, LAROCHE, GRIGAUT. Ann. de Méd., 8, 1920.
10) CORNELL B. S. J. Lab. a. Clin. Med., 14, 251, 1928.
11) DE SIMONE. La Pediatria, 29, 1921.
12) ELMAN R. e TAUSSIG J. B. Journ. Exper. Med., 54, 755, 1931.
13) GRIGAUT. *Le Cycle de la cholésterinémie.*
14) GRIMBERT, WEILL e LAUDAT. C. r. S. Biol., 74, 898, 1913.
15) HENES. Deut. Arch. f. Klin. Med., 111, 1913.
16) GELERA. *La Biochimica delle Costituzioni.* Ist. Ed. Sc., Milano, 1926.
17) GYÖRGY. Jahresberichte f. Kinderh., 112, 1926.
18) LEIBOFF. J. Biol. Chem., 59, 177, 1924.
19) MATTICE M. R. Citata da MIRSKI e BRUGER. J. Lab. a. Clin. Med., 18, 304, 1932.
20) MELKA. Bratislavské lekárske listy, 1927.
21) MIRSKI A. e M. BRUGER. J. Lab. a. Clin. Med., 18, 304-306, 1932.
22) MONASTERIO. Fisiol. e Med., anno V, fasc. 7, 1934.
23) MJASSNIKW. Zeit. f. Klin. Med., 105, 228, 1927.
24) MYERS e WARDELL. J. Biol. Chem., 36, 147, 1928.
25) PETERSEN. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 30, 1420-1422, 1933.
26) PINCUSSEN. *Mikrometodik.* Leipzig, 1928.
27) RABBENO. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 2, 1927.
28) RONDONI. *Elementi di biochimica.* U.T.E.T., Torino, 1933.
29) ROFFO. Boll. del Instit. de Med. exp., 1926.
30) SACKETT G. E. Journ. Biol. Chem., 64, 203, 1925.
31) SCHUBE P. G. Journ. Lab. a. Clin. Med., 18, 306-309, 1932.
32) SZENT e GYÖRGY. Bioch. Zeit., 136, 105, 1922.
33) THANNHAUSER S. J. *Lehrbuch des Stoffw. v. der Stoffw-Krankh.* München, Bergmann, 1929.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Siena
Direttore: Prof. Enrico Greppi.

Azioni farmacodinamiche della caffeina endovenosa nell'uomo normale e nell'iperteso.

Renato Martinetti e Aldo Forconi.

Vasta e spesso contraddittoria è la letteratura che riguarda l'azione dei derivati purinici sul circolo, sulla diuresi, sui centri nervosi.

Per ciò che concerne la loro azione sul circolo si ammette in genere che questi derivati posseggono potere vasocostrittore per taluni distretti vascolari, vasodilatatore per altri, così che le variazioni della pressione arteriosa generale risulterebbero scarse. In più anche l'aumento di forza del cuore verrebbe a controbilanciare la possibile ipotensione da vasodilatazione periferica. Secondo Dreikurs la risposta alla caffeina del circolo dipenderebbe in gran parte dallo stato neuro-vegetativo del soggetto: là dove prevale il parasimpatico si osserverebbe più di frequente ipotensione e bradicardia, mentre la risposta tipica degli individui ad impronta simpatica sarebbe rappresentata da ipertensione e tàchicardia.

Per le forti dosi qualche Autore (Hefter) ammette che la caduta della pressione arteriosa osservata sull'animale possa essere attribuita ad una diminuita forza cardiaca per avvelenamento del muscolo da caffeina.

Anche il livello della pressione arteriosa sembra avere importanza sulla risposta del circolo alla caffeina; già il Vinci osservò infatti che mentre negli animali in condizioni normali la risposta pressoria è di poca entità, negli animali resi ipotesi per salasso o per inanizione la caffeina è capace di elevare la pressione arteriosa sino a raggiungere e sorpassare i valori normali.

Martinetti e Deleonardi hanno osservato che, mentre nell'animale in condizioni normali i derivati purinici introdotti per via endovenosa provocano una fugace fase ipotensiva, nell'animale posto in sindrome di Hering (ipertensione arteriosa per denervazione delle zone vasosensibili) e a valori pressori quindi molto elevati, la stessa dose di caffeina o di eufillina provoca una caduta molto più marcata e protratta della pressione arteriosa; tale osservazione è stata di recente confermata in ricerche sperimentali di Pekelis.

Nella malattia ipertensiva umana si ammette per i derivati purinici una azione favorevole sullo spasmo e sulla diuresi (Guggenheimer, Vogl, Romberg, Greppi): per ciò che riguarda i valori pressori arteriosi i risultati non sono del tutto concordi; tendenza per quanto lieve alla caduta della pressione per qualche Autore (Guggenheimer, Greppi, Goglia), fase ipertensiva immediata all'iniezione con rapido ritorno a valori di partenza per qualche altro A.,

così il Frassineti in un recente accurato studio. Qualche A. (Kalk) avrebbe osservato la capacità della caffeina d'interrompere la crisi ipertensiva in qualche caso d'ipertensione parossistica; in un caso consimile venuto alla nostra osservazione a Catania noi pure abbiamo constatato la netta caduta della pressione arteriosa durante una crisi ipertensiva per l'uso della caffeina per via endovenosa.

Jagik e Flaum riassumono la loro vasta esperienza col dire che dall'uso dei derivati purinici non c'è da aspettarsi in genere un notevole abbassamento della pressione arteriosa, ma purtuttavia consigliano di tentare la terapia con i derivati purinici in ogni caso d'ipertensione arteriosa.

È interessante ricordare come alla caffeina sia attribuito un potere antagonista verso l'adrenalina (Zunz): anche Martinetti e Deleonardi nelle loro già citate esperienze hanno osservato che la caffeina e l'eufillina a dose opportuna riescono a vincere l'ipertensione adrenalinica ed inoltre che gli stessi derivati purinici sono capaci di abbassare la pressione arteriosa elevata con la pituitrina, con un farmaco cioè che agisce elettivamente sulla fibra muscolare della parete vasale, il che convalida l'ipotesi che l'azione di questi derivati purinici si esplichi in gran parte sulla parete vasale stessa abbassandone l'eccitabilità.

Per quel che riguarda il potere diuretico dei derivati purinici si attribuisce ad essi attraverso un'ormai vastissima esperienza un netto aumento della diuresi: l'accordo è però tutt'altro che raggiunto circa il meccanismo di quest'aumentata diuresi, poichè mentre qualche autore invoca un'azione vascolare qualche altro pone in causa un'azione nervosa o secretiva sull'epitelio renale stesso, tal'altro infine un'azione fisico-chimica con aumento dei cristalloidi del sangue. Anche l'Antognetti, che si è occupato di recente dell'argomento, ha osservato fra l'altro un aumento dell'imbibizione delle proteine ematiche dopo eufillina, interpretabile come indice di una « maggiore capacità di captazione dell'acqua da parte del sangue » con successivo passaggio di quest'acqua nell'ultrafiltrato renale.

Pure la caduta della pressione endocranica osservata da vari Autori per l'uso endovenoso di derivati purinici (Denker, Greppi e Martinetti) si può ricondurre almeno in parte a questi mutamenti fisico-chimici.

Certo è però che il preciso ed intimo meccanismo dell'azione diuretica dei derivati purinici è ancor oggi ben lungi dall'essere conosciuto: il Benedicenti, che in una dottissima e chiara sintesi passa di recente in rivista tutti i farmaci ad azione diuretica, nei confronti della caffeina afferma che « tutta la letteratura veramente enorme non è che un cumulo di inesplicabili contraddizioni ».

Sul sistema nervoso centrale la caffeina, quando non si superino le dosi massime, ha un potere squisitamente stimolante che si fa sentire sui centri cerebrali superiori, nonchè sopra i centri bulbari del respiro e vasomotorio. Da molti Autori è stata pure ricondotta ad una stimolazione dei centri l'iperglicemia osservata sovente nell'animale, iperglicemia che arriva spesso a dare glicosuria specie nel coniglio. Questo fenomeno di turbato equilibrio glicemico è paragonato da qualche Autore alla classica « piqure » di Claude Bernard. Infatti Pollak, Nishi hanno visto che nel coniglio dopo resezione degli splancnici la glicosuria da diuretina non è più così evidente, e (Nishi) che

dopo denervazione o estirpazione delle capsule surrenali non si riesce più a provocare iperglicemia anche ricorrendo a dosi elevate. Pollak e Rose ammettono l'ipotesi che, sempre attraverso alla stimolazione dei centri midollari, si arrivi ad una mobilizzazione del glicogeno epatico. D'altra parte qualche A. (Bardier e collaboratori), per quell'antagonismo farmacologico con l'adrenalina cui si è già accennato a proposito delle modificazioni della pressione arteriosa, avrebbe visto che i derivati purinici sono capaci di abolire o comunque di diminuire l'iperglicemia da adrenalina. Nell'uomo non ci risulta che sia stata sistematicamente ricercata l'azione dei derivati purinici sull'equilibrio glicemico.

Dati i precedenti studi della nostra Scuola sull'argomento ed altre ricerche che si stanno svolgendo nei riguardi di altri farmaci ad azione sul circolo e sulla diuresi (tonephin, adrenalina, eufillina, glucosio) nel campo dell'ipertensione arteriosa umana, noi abbiamo ripreso lo studio della caffeina con particolare riguardo alla sua azione sul circolo generale arterioso; in più abbiamo voluto osservare il suo potere diuretico studiando anche gli eventuali rapporti della diuresi con le modificazioni circolatorie generali: se all'aumento della diuresi, fenomeno ormai noto, potesse corrispondere un aumento reale nell'eliminazione di alcune sostanze solide come i cloruri e l'urea. Si è poi voluto studiare se anche nell'uomo, pur mantenendosi entro le dosi terapeutiche, si potessero rilevare modificazioni dell'equilibrio glicemico. Inoltre, sempre tenendo presente il parziale antagonismo fra adrenalina e caffeina, in qualche caso abbiamo studiato il comportamento della bilirubinemia in seguito all'introduzione in circolo della caffeina.

Le nostre osservazioni sono state condotte su 26 casi di cui 14 di ipertensione pura o accompagnata a rene compromesso (in 3 casi all'ipertensione si associava un diabete mellito di grado discreto), un caso di diabete normoteso, un caso di diabete insipido, 10 casi da considerarsi normali dal punto di vista renale, circolatorio e del metabolismo.

Le modalità di tecnica sono state le seguenti:

Al paz. il mattino, a digiuno da 12 ore e posto nelle condizioni migliori di tranquillità, si rilevava il polso e la pressione (a mezzo di un apparecchio di Riva-Rocci) sino ad ottenere valori stabili e si faceva un prelievo per la glicemia.

Si iniettava quindi in una vena del cubito una dose di caffeina-benzoato di sodio variabile da 0,24 a 0,48 gr. diluita rispettivamente in 10 o 20 cc. di acqua distillata; la velocità d'iniezione è sempre stata piuttosto rapida (10 cc. in 30'', 40'').

Le variazioni del polso e della pressione arteriosa si seguivano a distanza di 1, 5', 10', 20', 30', 60' dalla fine dell'iniezione; i valori glicemici venivano pure seguiti a distanza di 5', 10', 20', 30', 60'. Nei casi (6), nei quali si determinarono le eventuali variazioni della bilirubinemia, all'iniezione di caffeina si fece precedere un prelievo di 5 cc. di sangue ottenuto evitando la stasi; un secondo prelievo e sempre con le stesse cautele veniva fatto a distanza di 20' dall'iniezione.

La diuresi fu seguita per il periodo di 4 ore dall'inizio della prova. Nelle urine fu determinata la quantità, il peso specifico, i cloruri, l'urea, e l'eventuale presenza di glucosio.

Inoltre per studiare sotto altro aspetto l'eventuale influenza della caffeina sul ricambio idrico ci siamo valsi del tempo di riassorbimento del ponfo cutaneo secondo la tecnica di Aldrich e Mc Clure.

Per confronto, il giorno precedente la prova mantenendo il paz. nelle medesime condizioni, si determinavano per lo stesso periodo di tempo che nel giorno della prova la quantità dell'urina, la sua densità, l'eliminazione dell'urea e dei cloruri e il tempo di riassorbimento del ponfo cutaneo.

Per la determinazione della glicemia ci siamo valsi del micrometodo di Bang; per la bilirubina sono stati ogni volta confrontati i due sieri prima e dopo la prova, al colorimetro di Duboscq ed inoltre fu fatta la determinazione quantitativa col metodo di Van d. Berg.

I cloruri delle urine sono stati determinati col metodo di Volhard, l'urea col metodo all'ipobromito di Segre.

Dai dati riportati nelle annesse tabelle risulta quanto segue:

Soggetti normali: dopo l'iniezione endovenosa di caffeina, sia nella dose di 0,24 che di 0,48, si nota nella maggior parte dei casi un aumento immediato e fugace della pressione arteriosa, che non si protrae oltre i 5', variabile tra i 10 e 20 mm. di Hg. (30 mm. in un solo caso). Questo aumento interessa soprattutto la pressione massima. Come si è già detto, alla distanza di 5' dall'iniezione la pressione è per lo più tornata ai valori di partenza.

Il polso ha sempre presentato un aumento della sua frequenza compreso tra le 10 e le 15 pulsazioni al minuto, che però difficilmente si prolungava oltre i 10'. Spesso il polso dopo l'iniezione di caffeina diede l'impressione di aumento di validità e assunse i caratteri di maggiore pienezza.

Per ciò che si riferisce alla *glicemia*, in questo gruppo di soggetti e per le dette dosi di caffeina non si sono notate che leggerissime insignificanti variazioni. Soltanto in tre casi (n. 1, 3, 8) caduta della glicemia al 5' e al 10'.

Nei riguardi del comportamento delle *urine*, durante il periodo di osservazione si è sempre notato un aumento della diuresi, variamente marcato e che talvolta ha triplicato i valori ottenuti nella prova in bianco. La quantità di urine eliminate per il periodo di osservazione nelle prove di controllo è stata in media di cc. 278; l'eliminazione media dopo caffeina è salita a cc. 436 con aumento di cc. 158 (aumento del 56 %).

La densità dell'urina ha subìto nella maggioranza dei casi un lieve abbassamento rispetto all'urina della prova di controllo.

L'eliminazione delle sostanze solide (cloruri ed urea) ha presentato un netto aumento in 8 casi, lieve diminuzione in 2 della quantità assoluta di queste sostanze.

Per solito l'aumento dell'eliminazione dei cloruri e dell'urea non è sempre stato parallelamente di egual misura; ma l'urea in genere è stata eliminata in cifre un poco più alte (valori medi; per l'urea da gr. 3,50 a 5,44; per i cloruri da gr. 3,56 a 4,75).

Il tempo di riassorbimento del ponfo cutaneo è rimasto senza variazioni apprezzabili in questo gruppo di soggetti.

Anche la bilirubinemia, determinata secondo la tecnica e le modalità già accennate, non ha subìto oscillazioni in qualche modo rilevabile in seguito all'iniezione di caffeina.

Ipertesi. — Questo gruppo comprende i diversi tipi d'ipertensione che possiamo classificare in ipertesi puri (1, 2, 3, 4) in vecchi ipertesi arteriosclerotici in compenso cardiovascolare (5, 6, 7) in ipertesi con nefropatia (9, 10, 11) in ipertesi con diabete (12, 13, 14). Inoltre in questo stesso gruppo si trovano (in quanto non normali) un caso di diabete senza ipertensione (15) ed un caso di diabete insipido (16).

TABELLA I. — *Soggetti normali.*

N.	NOME	Tempo	Polso	Pressione	Glicemia	URINE – Quantità – Prova in bianco	URINE – Quantità – Dopo caffeina	URINE – Densità – Prova in bianco	URINE – Densità – Dopo caffeina	URINE – Cloruri – Prova in bianco	URINE – Cloruri – Dopo caffeina	URINE – Urea – Prova in bianco	URINE – Urea – Dopo caffeina	Tempo di riassorbimento del ponfo – Prova in bianco	Tempo di riassorbimento del ponfo – Dopo caffeina
1	B. B., a. 27	Prima	72	110 – 70	0.76	490	450	1014	1014	6.37	5.71	4.41	4.23	72′	42′
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	80	110 – 90	—										
		5′	80	110 – 80	0.58										
		10′	76	110 – 75	0.77										
		20′	72	105 – 75	0.72										
		30′	72	105 – 75	0.74										
		60′	72		0.82										
2	C. C., a. 22	Prima	72	122 – 70	0.93	287	600	1015	1009	4.30	5.70	3.90	4.26	70′	50′
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	72	130 – 70	—										
		5′	72	120 – 70	0.93										
		10′	68	120 – 70	0.91										
		20′	68	115 – 70	0.98										
		30′	68	120 – 70	0.92										
		60′	.52	120 – 70	0.99										
		120′	62	125 – 70	0.91										
3	A. A.	Prima	62	120 – 75	0.86	360	400	1014	1007	4.1	3.88	6.7	4.9	75′	90
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	92	125 – 80											
		5′	60	120 – 70	0.72										
		10′	60	120 – 70	0.82										
		20′	58	125 – 70	0.81										
		30′	60	120 – 70	0.84										
		60′													
4	N. E.	Prima	78	115 – 70	0.84	150	250	1018	1014	2.6	4.1	1.48	1.25	85′	90′
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	84	130 – 70	—										
		5′	84	120 – 75	0.78										
		10′	80	115 – 70	0.86										
		20′	80	120 – 70	0.92										
		30′	84	115 – 70	0.98										
		60′	78	110 – 70	0.82										

5	M. G.	Prima	68	130 – 80	1.08	210	400	1018	1016	2.7	5.6	2.9	6	55′	55′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	78	150 – 85	—										
		5′	78	150 – 90	1.10										
		10′	64	145 – 85	1.02										
		20′	64	140 – 85											
		30′	68	140 – 85	1.00										
		60′	66	135 – 85	0.98										
6	G. A., a. 33	Prima	68	115 – 75	0.99	260	490	1012	1007	2.99	2.69	2.5	3.67	40′	50′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	76	120 – 70	—										
		5′	64	125 – 70	0.98										
		10′	54	120 – 65	0.91										
		20′	64	110 – 70	0.93										
		30′	64	110 – 70	0.99										
		60′	64	115 – 70	0.98										
7	V. A., a. 35	Prima	68	125 – 75	0.81	275	670	1011	1009	2.37	7.37	2.1	3.00	55′	100′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	80	135 – 80	—										
		5′	74	130 – 80	0.96										
		10′	72	125 – 10	0.95										
		20′	72	120 – 70	0.81										
		30′	72	120 – 70	0.80										
		60′	72	130 – 70	0.78										
8	B D., a. 14	Prima	80	105 – 65	1.30	330	460	1021	1026	4.9	5.5	6.56	18.8	120′	55′
	Caffeina iniett. g. 0,36	1′	92	105 – 65	—										
		5′	84	110 – 65	1.10										
		10′	84	110 – 65	1.10										
		20′	84	110 – 70	1.15										
		30′	84	105 – 65	1.30										
		60′	82		1.29										
9	C. E.	Prima	108	130 – 55	1.20	210	270	1021	1016	2.52	3.24	2.07	4.50	50′	53′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	120	160 – 70	—										
		5′	110	150 – 70	1.15										
		10′	124	135 – 60	1.20										
		20′	126	130 – 60	1.18										
		30′	126	135 – 65	1.20										
		60′	120	130 – 65	1.20										
10	D. P. P.	Prima	102	115 – 75	0.94	350	320	1011	1014	2.8	3.8	2.4	3.8	100′	112′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	132	120 – 75	—										
		5′	116	115 – 75	0.94										
		10′	120	110 – 75	0.93										
		20′	120	110 – 75	0.87										
		30′	120	110 – 75	1.00										
		60′	112	115 – 80	0.97										

TABELLA II. — *Soggetti ipertesi.*

N.	NOME - DIAGNOSI	Tempo	Polso	Pressione	Glicemia	URINE								Tempo di riassorbimento del ponfo	
						Quantità		Densità		Cloruri		Urea			
						Prova in bianco	Dopo caffeina	Prova in bianco	Dopo caffeina	Prova in bianco	Dopo caffeina	Prova in bianco	Dopo caffeina	Prova in bianco	Dopo caffeina
1	M. Pompilia; ipertensione essenz.	Prima	84	205 – 105	0.81	640	440	1009	1020	4.8	4.2	6.6	8.2	76′	
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	102	210 – 105	—										
		5′	82	210 – 105	0.77										
		10′	84	205 – 105	0.99										
		20′	84	200 – 105	0.98										
		30′	80	200 – 105	0.91										
		60′	78	200 – 105	0.71										
2	F. Giuseppina; ipertensione essenz.	Prima	82	2:5 – 150	1.00	130	760	1018	1008	1.6	7.2	0.9	1.9	40′	43′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	96	240 – 160	—										
		5′	80	240 – 150	0.96										
		10′	80	235 – 150	1. 6										
		20′	80	240 – 150	1.10										
		30′	80	230 – 150	1.01										
		60′	78	235 – 145	1.00										
	Idem	Prima	72	240 – 140	0.90	130	600	1018	1012	1.45	6.4	3.2	12.6	40′	31′
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	96	250 – 150	—										
		5′	96	260 – 150	1.11										
		10′	90	255 – 150	1.11										
		20′	80	250 – 150	1.15										
		30′	78	245 – 140	0.99										
		60′	84	250 – 150	0.98										
3	V. Rinaldo; ipert. essenz. pletora	Prima	72	190 – 135	1.03	150	260	1021	1018	2.32	3.30	3.9	3.2	40′	31′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	72	205 – 145	—										
		5′	64	200 – 130	1 10										
		10′	64	200 – 130	0.92										
		20′	62	200 – 130	0.85										
		30′	60	190 – 130	0.82										
		60′	58	190 – 130	0.82										
4	O. Camilla; ipert. essenz.	Prima	72	160 – 115		122	220	1018	1016	1.5	2.4	1.4	3.03	180′	125′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	90	190 – 120											
		5′	88	195 – 125											
		10′	84	185 – 125											
		20′	82	175 – 120											
		30′	80	190 – 120											
		60′	80	170 – 120											

5	D. Antonio; ipert. arteriosclerotico	Prima	64	185 – 90	0.92	420	550	1014	1011	3.78	6	10.08	6.8	45′	35′
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	68	165 – 95	—										
		5′	64	180 – 95	0,89										
		10′	66	185 – 95	0.91										
		20′	66	185 – 95	0.89										
		30′	72	185 – 95	0.90										
		60′	68	185 – 95	0.92										
6	M. Regina; arter. gener. ipertesa	Prima	60	165 – 80	0.68	300	430	1016	1014	5	8.6	3.5	4		
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	60	170 – 90	—										
		5′	58	180 – 90	0.88										
		10′	58	180 – 90	0.92										
		20′	58	180 – 90	0.88										
		30′	56	17[illegible] – 80	0.94										
		60′	56	175 – 80	0.94										
7	V. Ugo; ipert. arteriosclerotico	Prima	60	180 – 85	0.94		1080		1006		5.2		1.22	120′	140′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	80	195 – 90	—										
		5′	80	200 – 90	1.04										
		10′	64	190 – 85	1.04										
		20′	52	190 – 85	1.02										
		30′	52	185 – 80	0.95										
		60′	56	185 – 80	0 92										
8	B. Elisa; aortite luetica ipertesa	Prima	62	205 – 80	0.87	180	520	1018	1014	1.8	6 5	2.2	7	60′	43′
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	72	200 – 75	—										
		5′	68	210 – 75	0.90										
		10′	62	210 – 75	1.00										
		20′	62	205 – 70	1.00										
		30′	62	205 – 70	0.96										
		60′	64	200 – 75	0.97										
19	G. Nella; uremia	Prima	112	215 – 140	0.70	180	250	1007	1007	1.26	1.75	1.13	1.5	45′	30′
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	128	200 – 135	—										
		5′	120	198 – 135	0.89										
		10′	138	205 – 135	1.04										
		20′	132	200 – 130	0.79										
		30′	120	200 – 130	0.75										
		60′	120	205 – 135	0.72										
20	F. Michele; nefrite cronica	Prima	72	165 – 105	0.76	180	250	1022	1016	2.7	4.12	3.6	3	80′	48′
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	80	180 – 105	—										
		5′	76	175 – 105	0.68										
		10′	74	170 – 110	0.75										
		20′	80	175 – 105	0.69										
		30′	68	165 – 100	0.70										
		60′	70	165 – 100	0.78										

Segue: TABELLA II.

N.	NOME - DIAGNOSI	Tempo	Polso	Pressione	Glicemia	URINE Quantità Prova in bianco	URINE Quantità Dopo caffeina	URINE Densità Prova in bianco	URINE Densità Dopo caffeina	URINE Cloruri Prova in bianco	URINE Cloruri Dopo caffeina	URINE Urea Prova in bianco	URINE Urea Dopo caffeina	Tempo di riassorbimento del ponfo Prova in bianco	Tempo di riassorbimento del ponfo Dopo caffeina
11	M. Angelo; ipert. nefrite cronica	Prima	80	180 – 110	1.07	230	350	1008	1010	0.9	1.2	5.9	5.52		
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	92	190 – 110	—										
		5′	84	1[illegible]0 – 110	1.26										
		10′	80	180 – 110	1.35										
		20′	72	180 – 110	1.39										
		30′	80	180 – 110	1.45										
		60′	80	180 – 110	1.20										
12	D. Giovanni, ipert. diabete mellito	Prima	112	190 – 100	2.16										
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	114	195 – 100	—										
		5′	112	198 – 105	2.12										
		10′	112	198 – 105	2.07										
		20′	108	198 – 105	2.50										
		30′	108	190 – 100	2.48										
		60′	108	195 – 105	2 50										
13	F Amelio; iperteso, diabete	Prima	102	140 – 100	2.00	500	700	1021	1018	6.2	8.5	5.5	6		
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	104	140 – 98	—										
		5′	100	140 – 105	1.99										
		10′	96	150 – 110	1.90										
		20′	96	140 – 100	2.09										
		30′	98	138 – 100	2.00										
		60′	96	150 – 100	2.00										
14	P. Teresa, ipertesa, diabete	Prima	64	160 – 100	1.76	100	200	1014	1012	1.3	8.2	—	—	75′	65′
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	66	175 – 110	—										
		5′	60	168 – 105	1.64										
		10′	58	165 – 105	1.50										
		20′	62	160 – 100	1.40										
		30′	62	160 – 100	1.40										
		60′	62	165 – 100	1.30										
15	F. Giovanni; diabete mellito	Prima	76	120 – 90	1.30	740	1080	1014	1009	6.6	8.1	5.4	5.8	60′	40′
	Caffeina iniett. g. 0,24	1′	80	120 – 95	—										
		5′	68	115 – 80	1.15										
		10′	72	120 – 85	1.10										
		20′	72	120 – 80	1.25										
		30′	72	120 – 80	1.20										
		60′	72	120 – 80	1.28										
16	Diabete insipido	Prima	60	115 – 80	0.90										
	Caffeina iniett. g. 0,48	1′	68	115 – 85	—										
		5′	60	115 – 90	1.21										
		10′	60	120 – 90	1.16										
		20′	58	115 – 85	1.13										
		30′	58	115 – 80	1.08										

Nei riguardi degli effetti sulla *pressione arteriosa*, l'iniezione di caffeina non ha avuto un comportamento diverso nei diversi tipi clinici d'ipertensione; piuttosto, mentre con la dose da 0,24, analogamente alla nostra precedente esperienza non si sono osservate che scarse modificazioni della pressione e soltanto in tre casi si è osservato diretta caduta, con la doppia dose si è visto quasi sempre un aumento del livello pressorio, aumento che in qualche caso è arrivato ai 30 mm. di Hg. (vedi caso n. 4) protraendosi per 10', 20' dall'iniezione. In questi casi non si è mai notato un successivo abbassamento al disotto dei valori di partenza. Anche nel gruppo degli ipertesi è sopratutto la pressione massima quella che si modifica. L'entità dei valori di partenza non sembra avere importanza sulle modificazioni notate in seguito all'iniezione del farmaco.

Sul polso è stato notato, ugualmente che nei normali, un aumento della frequenza, in genere però più notevole e più prolungato.

Nei riguardi della *curva glicemica*, in 8 casi su 14 si è notato per quanto modico un netto aumento della glicemia, già manifesto per lo più al prelievo fatto al 5' e protraendosi in genere fino al 20'. L'aumento massimo (del 40 %) si è avuto nel caso n. 11 in cui anche una seconda prova ha confermato in tutto i dati della prima. In 3 casi la curva della glicemia è rimasta invariata: nei 3 casi in cui all'ipertensione si associava un diabete, si è avuto soltanto una volta (n. 14) caduta della glicemia già accennata al 5' e persistente ancora dopo 60'; negli altri due curve invariate.

Nel caso (n. 15) di diabete mellito senza ipertensione: discreta caduta della glicemia al 5' e al 10'.

Infine nel caso di diabete insipido (n. 16) aumento della glicemia persistente dopo un'ora.

Anche negli ipertesi si osserva in genere *aumento della diuresi*. La media di eliminazione dopo iniezione di caffeina fu di cc. 380 con aumento medio di cc. 146 (aumento percentuale di 61 %) nei riguardi della « prova in bianco ». Però si è notato un assai diverso grado di risposta nei vari gruppi di ipertesi: nei casi con nefropatia l'aumento della quantità delle urine è stato minimo. Lo stesso accade in questo gruppo (vedi casi 9, 10, 11, della seconda tabella) per ciò che riguarda l'eliminazione dell'urea e cloruri: nei soggetti con nefropatia nessun aumento dell'urea e lievissimo aumento dei cloruri urinari dopo la somministrazione di caffeina.

Negli altri ipertesi, essenziali e arteriosclerotici, si è notato quasi costantemente in seguito all'iniezione di caffeina, un aumento nell'eliminazione dei cloruri e dell'urea analogamente a quanto si è rilevato nel gruppo dei normali.

Pure in questa categoria di ammalati la caffeina non ha per nulla modificato la *bilirubinemia*.

Il tempo di riassorbimento del ponfo cutaneo, mentre è rimasto come si è detto senza variazioni apprezzabili nel gruppo dei soggetti normali, ha mostrato una leggera diminuzione nei soggetti ipertesi.

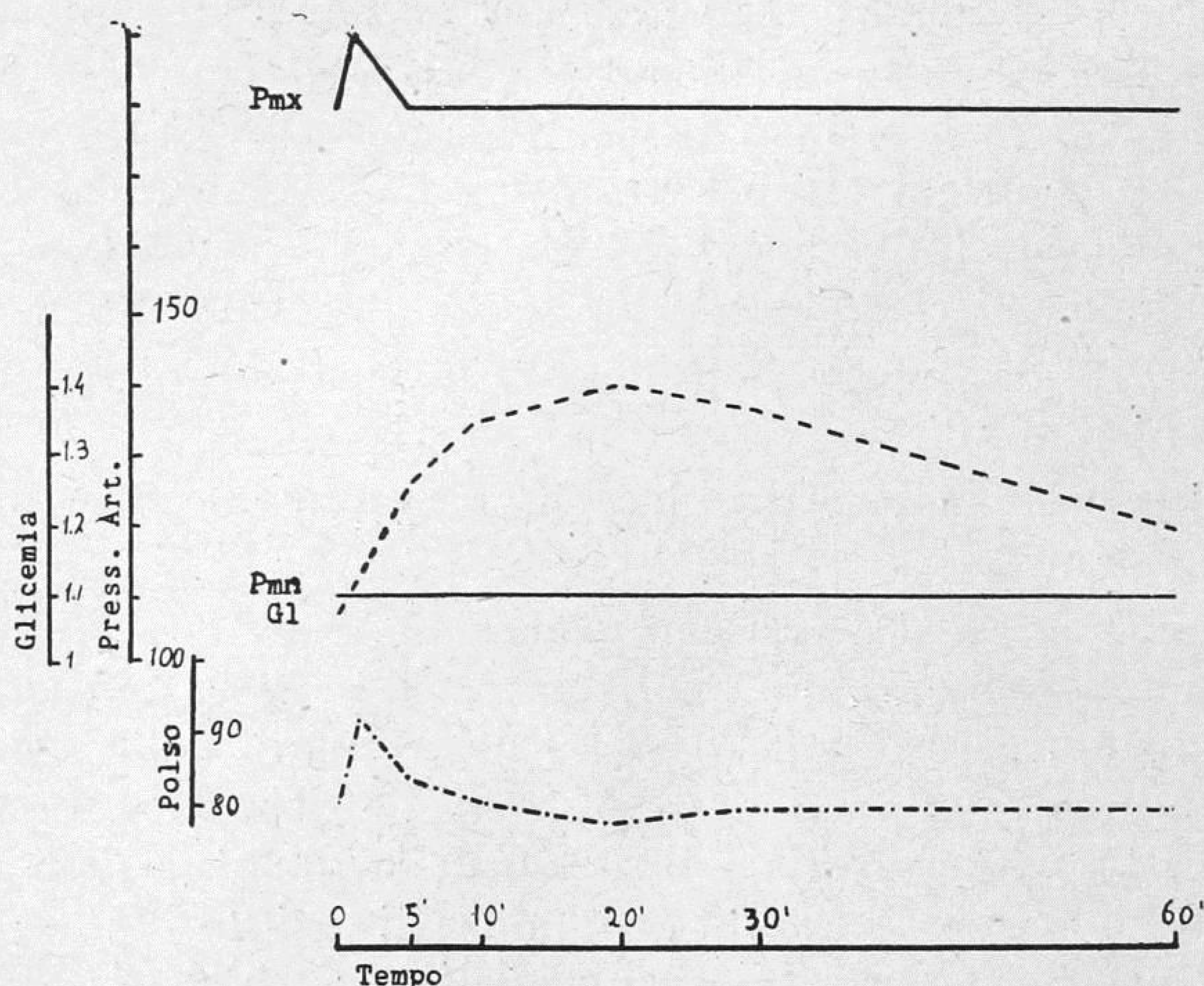
Bisogna inoltre accennare alla sintomatologia soggettiva che segue immediatamente all'iniezione di caffeina e che è particolarmente manifesta dopo la dose di 0,48 specie in taluni soggetti. Viene riferito come un senso di vertigine, di ronzio agli orecchi e di obnubilamento della vista, spesso senso di

caldo, il respiro si intensifica e diviene più profondo. Tutti questi disturbi si dileguano in breve tempo, al massimo in 15' (v. grafico).

I fenomeni positivi osservati e che risultano dalle suddette ricerche sono essenzialmente:

Fugace aumento, per le dosi dette, della pressione arteriosa sia nel normale che nell'iperteso, ma indubbiamente più spiccato ed evidente in questo: aumento immediato all'iniezione, e a carico sopratutto della pressione massima. La maggiore sensibilità dei soggetti ipertesi può mettersi in rapporto con la più facile eccitabiltà dei soggetti stessi di fronte ai vari stimoli farmacodinamici. Il fatto che è sopratutto la pressione massima quella che aumenta sembra denotare che l'aumento della pressione stessa è riferibile a un aumento della forza del cuore.

Altro effetto sul circolo è la tachicardia, fenomeno però non mai molto accentuato: tachicardia che per solito si esaurisce in 5', 10'. Mai abbiamo constatato la comparsa di extrasistoli. L'aumento della frequenza è stato più marcato per le dosi di gr. 0,48 e più evidente nei soggetti ipertesi.



Risposta della pressione, del polso, della glicemia in un soggetto iperteso (caso 11) all'iniezione endovenosa di caffeina.

Nei riguardi della glicemia mentre non si è notato alcun mutamento nei soggetti normali, una palese se pur modesta ascesa della curva glicemica è stata osservata in oltre la metà dei casi che comprendono soggetti con ipertensione arteriosa. Non sembra che il livello glicemico di partenza influisca sulle modificazioni della curva glicemica stessa in seguito ad iniezione di caffeina, nè esiste rapporto alcuno fra risposta della glicemia e modificazioni pressorie.

La diuresi e l'eliminazione totale dei cloruri e dell'urea sono nettamente aumentati sia nei soggetti normali che negli ipertesi, senza che si possa stabilire differenze fra i due gruppi. È da rilevare che detto potere diuretico è sembrato minore in quei casi in cui esisteva una forte compromissione della funzionalità renale.

*
* *

In questo nostro lavoro si può vedere quindi una documentazione della ipersensibilità degli ipertesi verso la caffeina e della più marcata instabilità dei loro livelli circolatori e biochimici, così come già precedenti ricerche della nostra scuola hanno osservato per altri farmaci, quelli ad esempio l'adrenalina, l'insulina, il ginergen e il glucosio in soluzione ipertonica. E mentre nei soggetti ipertesi ci si potrebbe aspettare — dato il livello alto della pressione da cui si parte — come più probabile risposta ad un farmaco ad azione bifasica tipo caffeina una caduta della pressione arteriosa, si osserva invece, specie per le dosi elevate, per quanto fugace un aumento della pressione stessa.

A dir il vero detto aumento riguarda sovrattutto la pressione massima, indice che il farmaco, almeno in un primo tempo, agisce in prevalenza sul cuore aumentandone la forza; nella maggior parte dei casi, e almeno nell'ancor grossolano rilievo della pressione arteriosa quale ci è permesso in clinica, viene a mancare la documentazione della presunta vasodilatazione periferica e questo specie per le dosi più elevate di quelle usuali.

Si può dire quindi che, aumentando la dose della caffeina, delle due azioni cardiaca e periferica — doppia azione ormai documentata da estese ricerche — quella che prevale, almeno in un primo tempo, come fenomeno rilevabile dalla comune tecnica è l'azione sul cuore.

Le nostre ricerche non sembrano confortare l'impiego della caffeina nella speranza di abbassare la pressione arteriosa degli ipertesi: forse solamente per qualche caso — vedi i già citati di Kalk e nostro — in cui l'ipertensione è sostenuta episodicamente da vere scariche di adrenalina, la caffeina a dose adatta può vincere la crisi ipertensiva in analogia a quanto si osserva nell'ipertensione sperimentale, in cui l'alto livello pressorio arterioso è sostenuto dall'iperadrenalinemia. Non va dimenticato d'altra parte che la caffeina a dose opportuna, possiede un'azione tonica sul miocardio e la capacità di diminuire il lavoro del cuore, lavoro che nell'ipertensione arteriosa è notevolmente aumentato (vedi le belle recenti ricerche del Cantoni): va anche tenuto presente l'aumento della diuresi con possibile significato di aumento nell'eliminazione di scorie tossiche e in più il potere antispastico del farmaco per le coronarie e la spiccata azione ipotensiva sulla tensione endocranica.

Qualora in casi d'ipertensione arteriosa si ricorra ai derivati purinici è da vagliare quale si debba usare di preferenza dei farmaci di questo gruppo che racchiude sostanze a formula chimica simile, ma ad azione farmacologica, sia pure parzialmente, diversa. Le nostre ricerche non impegnano per l'impiego della caffeina endovenosa nell'ipertensione arteriosa: esse documentano soltanto, attraverso le risposte della pressione, del polso e della glicemia una maggior sensibilità degli ipertesi nei confronti dei soggetti a pressione normale e non rappresentano se non un modesto spicchio nello studio clinico dei derivati purinici.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno ripreso lo studio della caffeina introdotta per via endovenosa nell'uomo normale e nell'iperteso.

I fenomeni positivi osservati sono i seguenti:

a) aumento della pressione arteriosa massima, immediatamente all'inie-

zione con rapido ritorno ai valori di partenza. Detto aumento è, in genere, più manifesto nei soggetti con ipertensione arteriosa;

b) tachicardia, immediata all'iniezione e fugace; più marcata nei soggetti ipertesi;

c) nei paz. con ipertensione si nota frequentemente una, se pur lieve, fase d'iperglicemia;

d) aumento della diuresi con maggiore eliminazione dell'urea e dei cloruri;

Dopo aver discusso sul meccanismo dei fenomeni osservati gli AA. considerano l'impiego terapeutico della caffeina nell'ipertensione arteriosa.

BIBLIOGRAFIA.

Antognetti. Accad. Med., n. 4-8, 1933.
Benedicenti. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1936, 7, 630.
Bardier, Leclerc, Stilmunkés C.R.S.B., 1921, LXXXV, 281.
Cantoni. Cuore e circolazione, 1936.
Denker. Am. J. Med. Sc., 1931, V, 181.
Frassinetti. Policlinico, Sez. Prat., 1936, 11, 479.
Greppi. Atti Mem. Soc. Lomb. Med., 1933, 1, 6.
Id. Rassegna Intern. Clin. Ter., 1934, n. XV.
Id. Boll. Accad. Med. Pistoiese, 1936.
Goglia. Argomenti di farmacoterapia, 1936, 3.
Guggenheimer. Zeit. f. Kreislauf., 1903, 3.
Hefter. Handbuch exper. Pharmak., 1920, II.
Kalk. Klin. Wschr., 1934, 17, 613.
Jagik, Flaum. Terapia Mal. di cuore, 1936.
Martinetti. Min. Med., 1934, 35, 613.
Id. Ver. Deutsch. Gesell. Kreislauf. Band 7, 1934.
Martinetti, Deleonardi. Boll. Soc. Med., Catania, 1934, 10, 741.
Nishi. Arch. f. exper. Path. und Pharmak., 1909, 1, 401.
Pekelis. Atti Mem. Soc. Lomb. Med., 1935, 10, 357.
Pollak. Arch. exper. Path. und Pharmak., 1909, 61, 376.
Rose. Arch. f. exper. Path. und Pharmak.
Romberg. Münchn. Med. Woch., 1930, 1, 22.
Vinci. Arch. farmac. terap., 1895, 3.
Zunz. Elements pharmacodyn. spéciale, 1932, 538.

III.

Istituto di Fisiologia Umana della R. Università di Roma
Direttore: Prof. S. Baglioni

Reparto di Patologia Digestiva e Dietetica degli Ospedali Riuniti di Roma
Primario: Prof. P. Alessandrini

Prime esperienze con l'insulinato di protamina.

Dottori G. Lolli e C. Ballatore (1)

Uno degli inconvenienti della terapia insulinica del diabete consiste nella relativa fugacità di azione dell'ormone con conseguente necessità per i casi gravi della malattia di ripetute iniezioni spesso anche nel corso di ventiquattro ore. Inoltre lo studio delle curve glicemiche in malati di diabete mellito sottoposti a terapia insulinica rivela che con grande frequenza, nonostante le maggiori cure poste nel dosaggio dell'ormone e nel fissare l'ora della somministrazione, il tasso glicemico presenta oscillazioni assai marcate, con ripercussioni evidentemente poco favorevoli all'equilibrio metabolico. Con l'intento di avvicinarsi quanto più è possibile alle condizioni fisiologiche che pare siano caratterizzate nell'individuo sano da una continua e ben regolata produzione e immissione in circolo di insulina, molti studiosi hanno cercato ricorrendo a tecniche varie, di prolungare il tempo di assorbimento dell'insulina stessa.

Ricordiamo tra gli altri i tentativi con insulina in sospensione o emulsione oleosa; i tentativi di iniettare l'insulina assieme a sostanze vasocostrittrici; i tentativi di iniettare un composto insulinico scarsamente solubile nei liquidi dei tessuti. Hagedorn e collaboratori (Jensen, Krarup e Wodstrup) dopo minuziose ricerche hanno nel gennaio 1936 pubblicato i risultati delle prime esperienze con un composto di insulina e di una protamina estratta dallo sperma di « Salmo iridius ». Tale composto che essi chiamano insulinato di protamina, per la sua scarsa solubilità nei liquidi dei tessuti, verrebbe lentamente riassorbito e perciò avrebbe un'azione più prolungata e meno violenta dell'insulina comune. Le proprietà del nuovo composto sarebbero inerenti al fatto che esso ha un punto di solubilità minimo a un pH pressochè uguale a quello dei liquidi dei tessuti. Quindi dopo l'iniezione solo assai lentamente il composto verrebbe scisso e l'insulina attiva immessa

(1) Il lavoro è stato eseguito dai due autori in stretta collaborazione.

in circolo. Queste esperienze furono proseguite per due anni e su ottantacinque diabetici. Secondo gli AA. suddetti l'insulinato di protamina avrebbe un'azione blanda e prolungata sulla glicemia. Sarebbe così più facile ottenere una relativa costanza del tasso glicemico; mentre sarebbero evitati gli incidenti dovuti ad una brusca caduta della glicemia. L'iniezione non darebbe disturbi locali. Il nuovo composto sarebbe particolarmente efficace in alcune complicazioni del diabete (neuriti, epatomegalie); inoltre se l'iniezione viene praticata di sera, si otterrebbe un marcato abbassamento del tasso glicemico del mattino successivo, anche in casi di diabete grave. Spesso per mantenere l'equilibrio del diabetico, occorrerebbero meno unità di insulinato di protamina che non di insulina semplice. Si riuscirebbe infine nei casi di diabete che esigono ripetute iniezioni quotidiane di insulina semplice, a ridurre il numero a una o due qualora si usi l'insulinato di protamina.

Successivamente Root, White, Marble e Stotz, hanno controllato le prime esperienze di Hagedorn. Questi AA. in sostanza confermano i risultati precedenti. Essi hanno osservato una minore labilità del tasso glicemico dopo iniezione di insulinato di protamina, un'azione più prolungata, tale da influire decisamente sul tasso glicemico a digiuno. Sconsigliano il composto nella terapia d'urgenza del diabete.

Spraue, Blum, Osterberg, Kepler e Wilder della Mayo Foundation hanno pure riferito risultati favorevoli ottenuti con l'insulinato di protamina. Essi sono fautori della somministrazione del composto in dose unica e nelle ore del mattino; riescono così con dosi adeguate, a inibire la glicosuria e ad abbassare il tasso glicemico a digiuno. Essi hanno studiato la possibilità di associare il nuovo composto all'insulina usuale.

Kerr, Best, Campbell e Fletcher, in base allo studio di numerosi casi giungono a conclusioni che sostanzialmente non differiscono da quelle degli AA. sopracitati. Essi sottolineano l'importanza del nuovo composto per la cura del diabete grave degli adulti e del diabete giovanile.

Lawrence e Archer notano che l'insulinato di protamina è di regola scarsamente efficace contro l'iperglicemia alimentare a cagione della lentezza della sua azione, mentre può facilmente dominare il metabolismo dello zucchero endogeno.

Gli AA. consigliano di iniettare l'insulina usuale prima dei pasti con carboidrati e l'insulinato di protamina nelle ore della sera.

Allen giunge a conclusioni meno ottimistiche. Egli ritiene che il nuovo prodotto sia adatto più che altro a casi di diabete non gravi; inoltre basandosi su di un caso clinico, egli sottolinea la possibilità di una immissione in circolo talora saltuaria dell'insulina, con conseguenti ampie oscillazioni del tasso glicemico.

Freund e Adler hanno compiuto ricerche comparative con l'insulina usuale (standard), con un'insulina cristallina e con l'insulinato di protamina; l'insulina cristallina agirebbe sul tasso glicemico più a lungo e meno intensamente dell'insulina standard; meno a lungo e più intensamente dell'insulinato di protamina.

Möller e Thomsen non aggiungono nuovi dati alle esperienze già citate; sottolineano la possibilità di risparmiare unità con l'uso del nuovo composto.

Anche Smith aggiunge la sua casistica a quella degli AA. precedenti senza arrecare osservazioni originali.

Rabinowitch, Foster, Fowler e Corcoran hanno sperimentato una miscela di insulina, protamina e zinco. Tale miscela determinerebbe un'ipoglicemia più prolungata del semplice insulinato di protamina. Anche l'azione prolungata dell'insulina cristallina, sarebbe per gli AA., non inerente alla purezza del prodotto, ma al suo contenuto in zinco.

Boyd ha compiuto ricerche con l'insulinato di protamina nel diabete infantile. L'A. ha ottenuto risultati favorevoli, salvo che nei casi in cui è desiderabile una rapida azione sul tasso glicemico.

Campbell, Fletcher e Kerr, oltre a riferire risultati che non differiscono sostanzialmente da quelli degli AA. precedenti, sottolineano l'importanza del nuovo composto il quale sarebbe assai indicato come mezzo di risparmio per il pancreas. Mentre per la sua fugacità di azione la vecchia insulina viene utilizzata per combattere sopratutto l'iperglicemia alimentare, il nuovo composto potrebbe supplire anche quell'insulina che è necessaria al metabolismo endogeno. Con ciò permetterebbe un relativo riposo al pancreas e potrebbe essere forse di grande utilità sopratutto nei diabeti giovanili e nei diabeti gravi degli adulti.

Anche Richardson e Bowie sottolineano l'efficacia del nuovo composto sopratutto perchè esso permette di ridurre sia il numero delle iniezioni sia il numero delle unità di insulina. Gli AA. con curve glicemiche (capillari) hanno dimostrato l'azione più lenta del nuovo composto rispetto alla vecchia insulina.

Caccuri in due diabetiche ha sperimentato il composto ottenendo risultati sostanzialmente eguali a quelli degli AA. precedenti.

Invece Labbé e Boulin hanno ottenuto risultati incostanti, tali da far loro concludere che pur avendo il nuovo composto una indiscussa azione sul tasso glicemico, non offre però quelle caratteristiche che consiglino per ora di prescegliello di fronte all'insulina comune.

Joslin ritiene che l'insulinato di protamina rappresenti un reale progresso nella terapia del diabete, sebbene ancora del nuovo prodotto non si conosca bene nè il meccanismo d'azione, nè le modalità con le quali si possano raggiungere i migliori risultati.

Schnohr ha sperimentato il nuovo composto nelle complicazioni chirurgiche del diabete e ne sottolinea la particolare efficacia sopratutto perchè atto a prevenire le troppo ampie fluttuazioni del tasso glicemico.

Solo recentemente abbiamo potuto avere a disposizione alcune migliaia di unità di insulinato di protamina ed abbiamo subito istituito ricerche di controllo che sono riportate nelle seguenti tabelle e grafiche.

Le determinazioni del tasso glicemico sono state eseguite col secondo micrometodo di Bang; ogni valore riportato nelle tabelle e grafiche, rappresenta la media di due campioni di sangue.

L'ammalata T. Carolina (Tabella I, Grafiche I e I-bis) è diabetica da dieci anni ed ha praticato saltuariamente cure insuliniche. È entrata in Ospedale il 15-XII-1936 con una glicemia di 2,50 ‰ e una glicosuria (determinata sulle orine delle 24 ore) del 50 ‰. Perdurando la glicosuria nonostante un'adatta dieta (Prot. gr. 60; Gr. gr. 124; Idr. Carb. gr. 200), fu istituita la terapia insulinica. All'inizio delle esperienze (18-I-1937) con 25 U di insulina usuale ripartita in tre iniezioni, l'ammalata è aglicosurica. Il tasso glicemico a digiuno è di 1,39 ‰. Nei giorni 18-19-20-21 gennaio lasciando immutate dieta e quantità di insulina fu studiato il comportamento della curva glicemica

TABELLA I.

T. Carolina - a. 56 - Kg. 82 - Dieta: Prot. gr. 60; Gr. gr. 124; Idr. Carb. gr. 200.

Data			Unità di insulina			Glicemia ‰				Glicosuria frazionata						Glicos. 24 h.	Quantità urine 24 h	Acetonuria
			9	12	18	6	12	18	24	4	8	12	16	20	24			
18	I	37	5	10	10	1.39	1.35	0.89	1.21	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1 800	ass.
19	I	37	5	10	10	1.21	1.28	1.07	1.31	ass.	tr.	tr.	ass.	ass.	ass.	tracce	1.400	ass.
20	I	37	5	10	10	1.57	1.14	1.07	1.17	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.800	ass.
21	I	37	5	10	**10**	1.67	0.60	0.93	2.42	ass.	ass.	ass	ass.	+	+	58 ‰	1.300	ass.
22	I	37	—	—	**25**	0.95	1.20	1.32	1.03	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.200	ass.
23	I	37	—	—	**25**	0.82	1.43	0.99	0.95	ass.	ass.	ass.	ass.	+	ass.	tracce	1.400	ass.
24	I	37	—	**25**	—	1.18	1.53	0.88	1.35	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.250	ass.
25	I	37	—	**25**	—	0.89	0.89	1.14	1.07	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.700	ass.
26	I	37	—	**20**	—	1.00	1.43	1.25	1 35	ass	ass.	ass.	ass.	ass,	ass.	assente	2.500	ass.
27	I	37	—	**20**	—	1.32	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.500	ass.
28	I	37	—	**20**	—	0.89	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.600	ass.
29	I	37	—	20	—	0.89	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.100	ass.
30	I	37	—	20	—	1.25	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	2.000	ass.
31	I	37	—	—	—	—	—	—	—	ass.	ass.	ass.	+	+	+	12 ‰	1.100	ass.
1	II	37	—	20	—	1.46	—	—	—	+	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.500	ass.
2	II	37	—	20	—	1.21	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass	ass.	ass.	assente	2.000	ass.
3	II	37	—	20	—	1.42	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.500	ass.
4	II	37	—	20	—	1.50	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	+	+	tracce	1.600	ass.
5	II	37	—	20	—	1.43	—	—	—									

Le cifre *in neretto* rappresentano unità di insulinato di protamina.

GRAFICA I — T. CAROLINA - a. 56 - Kg. 82 - Dieta: Prot. gr. 60; Gr. gr 124; Idr. Carb. gr. 200

CURVA DELLA GLICEMIA A DIGIUNO *(Le cifre racchiuse entro il cerchietto rappresentano unità di insulinato di protamina)*

GIORNO	I 18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	II 1	2	3	4	5
UNITÀ DI INSULINA	5 10 10	5 10 10	5 10 10	5 10 (10)	– – (25)	– – (25)	– (25) –	– (25) –	– (20) –	– (20) –	– (20) –	– 20 –	– 20 –	– – –	– 20 –	– 20 –	– 20 –	– 20 –	– 20 –
ORA	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18
GLICOSURIA 24 h.	ASS.	TRACCE	ASS.	58‰	ASS.	TRACCE	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	12‰	ASS.	ASS.	ASS.	TRACCE	
ACETONURIA	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	

GLICEMIA: 2,80‰ – 2,60‰ – 2,40‰ – 2,20‰ – 2,00‰ – 1,80‰ – 1,60‰ – 1,40‰ – 1,20‰ – 1,00‰ – 0,80‰ – 0,60‰

GRAFICA I bis - T. CAROLINA - a. 56 - Kg. 82 - Dieta: Prot. gr 60; Gr. gr. 124; Idr. Carb. gr. 200

CURVA DELLA GLICEMIA DELLE 24 ORE *(Le cifre racchiuse entro il cerchietto rappresentano unità di insulinato di protamina)*

GIORNO	I 18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
UNITÀ DI INSULINA	5 10 10	5 10 10	5 10 10	5 10 (10)	– – (25)	– – (25)	– (25) –	– (25) –	– (20) –	– (20) –
ORA	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18
GLICOSURIA 24 h.	ASS.	TRACCE	ASS.	58‰	ASS.	TRACCE	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.
ACETONURIA	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.

GLICEMIA: 2,80‰ – 2,60‰ – 2,40‰ – 2,20‰ – 2,00‰ – 1,80‰ – 1,60‰ – 1,40‰ – 1,20‰ – 1,00‰ – 0,80‰ – 0,60‰

Tabella II.

C. Gioacchino - a. 56 - Kg. 69 - Dieta: Prot. gr. 52; Gr. gr. 108; Idr. Carb. gr. 175.

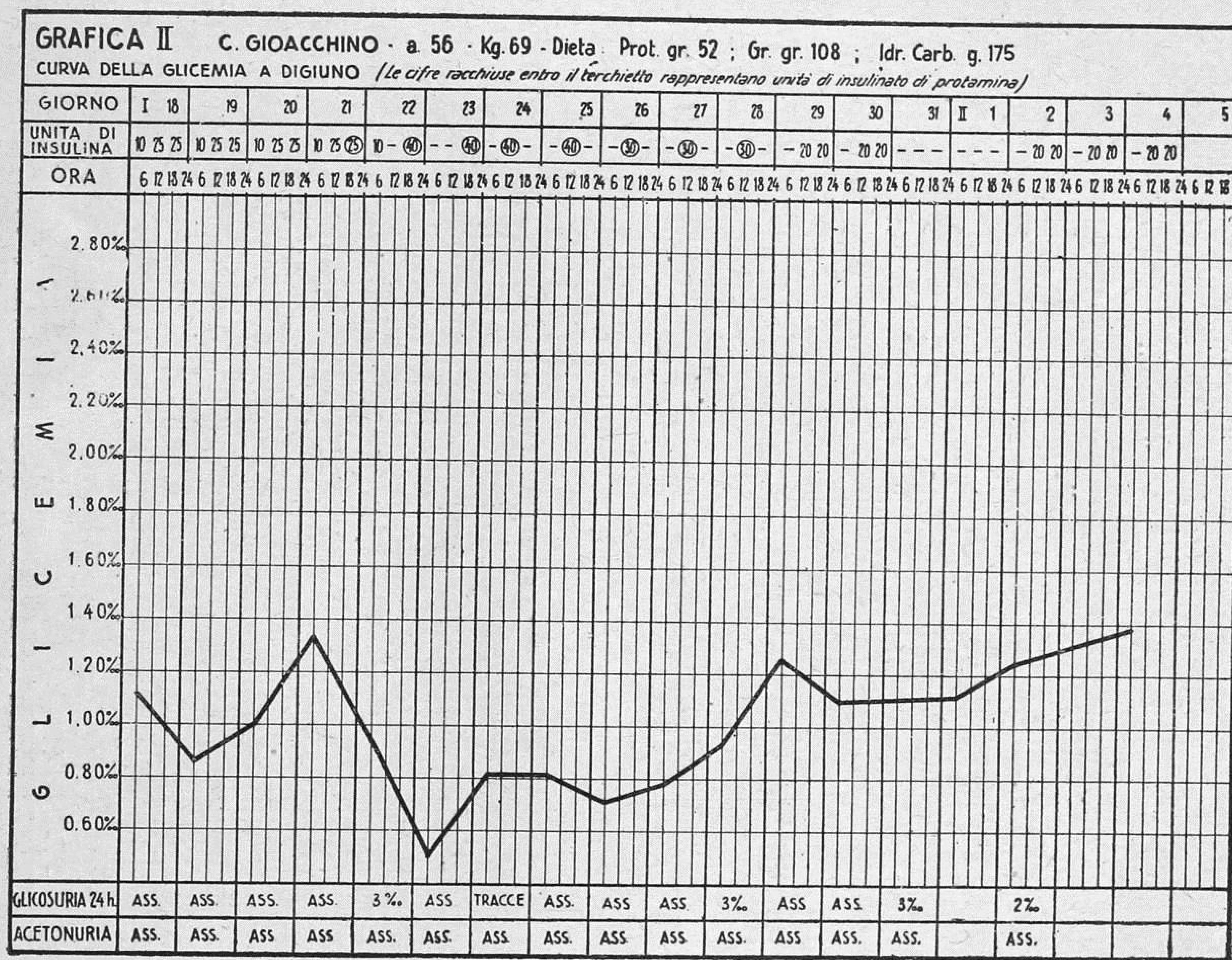
Data			Unità di insulina			Glicemia ‰				Glicosuria frazionata						Glicos. 24 h.	Quantità urine 24 h.	Acetonuria
			9	12	18	6	12	18	24	4	8	12	16	20	24			
18	I	37	10	25	25	1.11	1.28	0.57	0.47	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	800	ass.
19	I	37	10	25	25	0.85	1.82	0.78	0.57	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
20	I	37	10	25	25	1.00	1.38	0.64	1.10	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
21	I	37	10	25	**25**	1.35	1.39	1.14	0.62	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
22	I	37	10	—	**40**	0.93	1.21	1.21	1.19	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	+	3 ‰	800	ass.
23	I	37	—	—	**40**	0.50	1.03	0.82	0.83	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	700	ass.
24	I	37	—	**40**	—	0.82	1.08	0.82	0.82	ass.	tr.	ass.	ass.	ass.	ass.	tracce	950	ass.
25	I	37	—	**40**	—	0.82	0.96	0.82	1.07	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
26	I	37	—	**30**	—	0.71	1.07	1.24	0.96	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.200	ass.
27	I	37	—	**30**	—	0.78	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.100	ass.
28	I	37	—	**30**	—	0.93	—	—	—	ass.	+	ass.	+	ass.	ass.	3 ‰	1.500	ass.
29	I	37	—	20	20	1.25	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
30	I	37	—	20	20	1.10	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
31	I	37	—	—	—	—	—	—	—	ass.	ass.	+	ass.	+	ass.	3 ‰	800	ass.
1	II	37	-	—	—	1.12	—	—	—									
2	II	37	—	20	20	1.25	—	—	—							2 ‰	1.000	ass.
3	II	37	—	20	20	—	—	—	—									
4	II	37	—	20	20	1.39	—	—	—									
5	II	37	—	20	20	—	—	—	—									

Le cifre *in neretto* rappresentano unità di insulinato di protamina.

delle 24 ore e della glicosuria, eseguendo prelievi di sangue ogni sei ore e praticando l'esame delle orine per la ricerca dello *zucchero* ogni quattro ore. La sera del 21-I, si iniziò il trattamento con insulinato di protamina, trattamento che fu proseguito sino al 28-I prima con 25 U somministrate in una sola iniezione, poi con 20 U.

Dal confronto tra i due periodi di trattamento, si rileva che il tasso glicemico a digiuno, già basso durante il trattamento con l'insulina semplice, si è ulteriormente abbassato; non si notano invece differenze sensibili nelle fluttuazioni orarie della glicemia. È da rilevare che mentre in precedenza occorreva ripartire l'insulina semplice in tre iniezioni per mantenere l'aglicosuria, tale risultato si ottenne con una sola iniezione di insulinato di protamina in dose anche inferiore (20 U). Ritornati il giorno 29-I all'insulina semplice praticata in una sola iniezione di 20 U l'aglicosuria si mantenne, quasi che il precedente trattamento con insulinato di protamina, avesse beneficamente influito sulla tolleranza dei carboidrati.

L'ammalato C. Gioacchino (Tabella II, Grafiche II-II-bis), diabetico da due anni, è entrato in Ospedale il 20 dicembre 1936 con una glicemia di 2 ‰ e una glicosuria (deter-



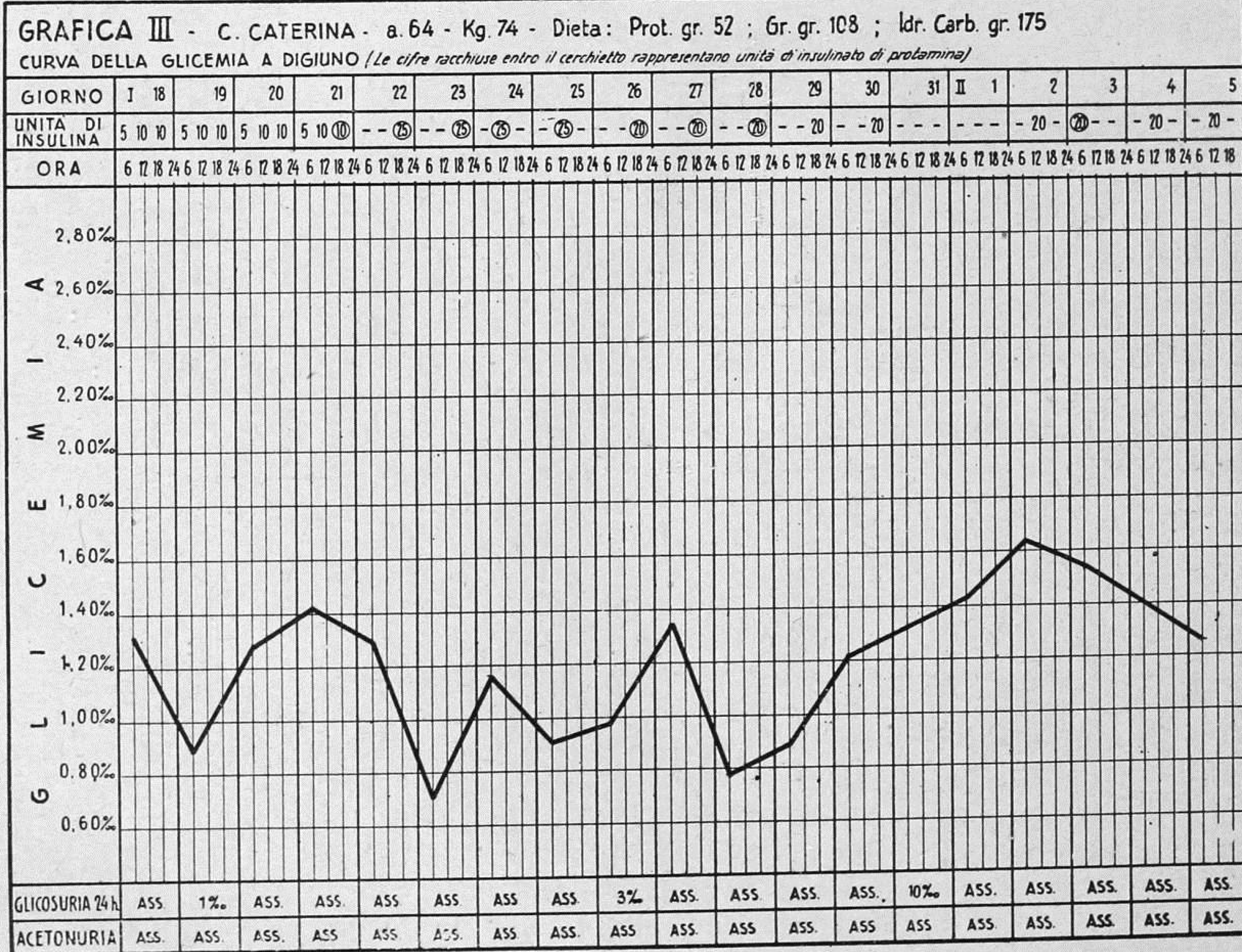
minata sulle orine delle 24 ore) del 62 ‰. Acetone presente nelle orine. Con dieta appropriata (Prot. gr. 52; Gr. gr. 108; Idr. Carb. gr. 175) e con terapia insulinica si ottenne un marcato abbassamento della glicemia a digiuno, la scomparsa della glicosuria e dell'acetonuria. All'inizio della esperienza (18-I-1937) il tasso glicemico a digiuno è di 1,11 ‰. Per mantenere l'aglicosuria occorrono 60 U di insulina semplice ripartite in tre iniezioni. Dal confronto tra il periodo di trattamento con insulina semplice e il periodo di trattamento con insulinato di protamina si rileva che: si riuscì a mantenere l'aglicosuria con sole 30 U di insulinato di protamina in una iniezione, mentre prima erano necessarie 60 U di insulina semplice ripartite in tre iniezioni; che il tasso glicemico a digiuno già basso durante il trattamento con insulina semplice, si mantenne nei limiti della normalità durante il trattamento con insulinato di protamina; che le fluttuazioni orarie del tasso glicemico furono assai poco rilevanti durante il trattamento con insulinato di protamina in confronto alle ampie oscillazioni osservate durante il trattamento con insulina semplice; che, ritornati all'insulina semplice dopo il trattamento con insulinato di protamina, solo 40 U ripartite in due iniezioni furono sufficienti a mantenere l'aglicosuria.

GRAFICA II bis - C. GIOACCHINO - a. 56 - Kg. 69 - Dieta: Prot. gr. 52; Gr. gr. 108; Idr. Carb. gr. 175

CURVA DELLA GLICEMIA DELLE 24 ORE *(Le cifre racchiuse entro il cerchietto rappresentano unità di insulinato di protamina)*

GIORNO	I 18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
UNITÀ DI INSULINA	10 25 25	10 25 25	10 25 25	10 25 (25)	10 – (40)	– – (40)	– (40) –	– (40) –	– (30) –	– (30) –
ORA	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18
GLICOSURIA 24 h.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	3‰	ASS.	TRACCE	ASS.	ASS.	ASS.
ACETONURIA	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.	ASS.

GLICEMIA: 2.80‰ – 2.60‰ – 2.40‰ – 2.20‰ – 2.00‰ – 1.80‰ – 1.60‰ – 1.40‰ – 1.20‰ – 1.00‰ – 0.80‰ – 0.60‰



L'ammalata C. Caterina (Tabella III, Grafiche III e III-bis), era tenuta in osservazione da vari mesi. All'inizio delle esperienze (18-I-1937) la glicemia a digiuno era di 1,32 ‰. Per mantenere l'aglicosuria erano necessarie 25 U di insulina ripartite in tre iniezioni. Lo

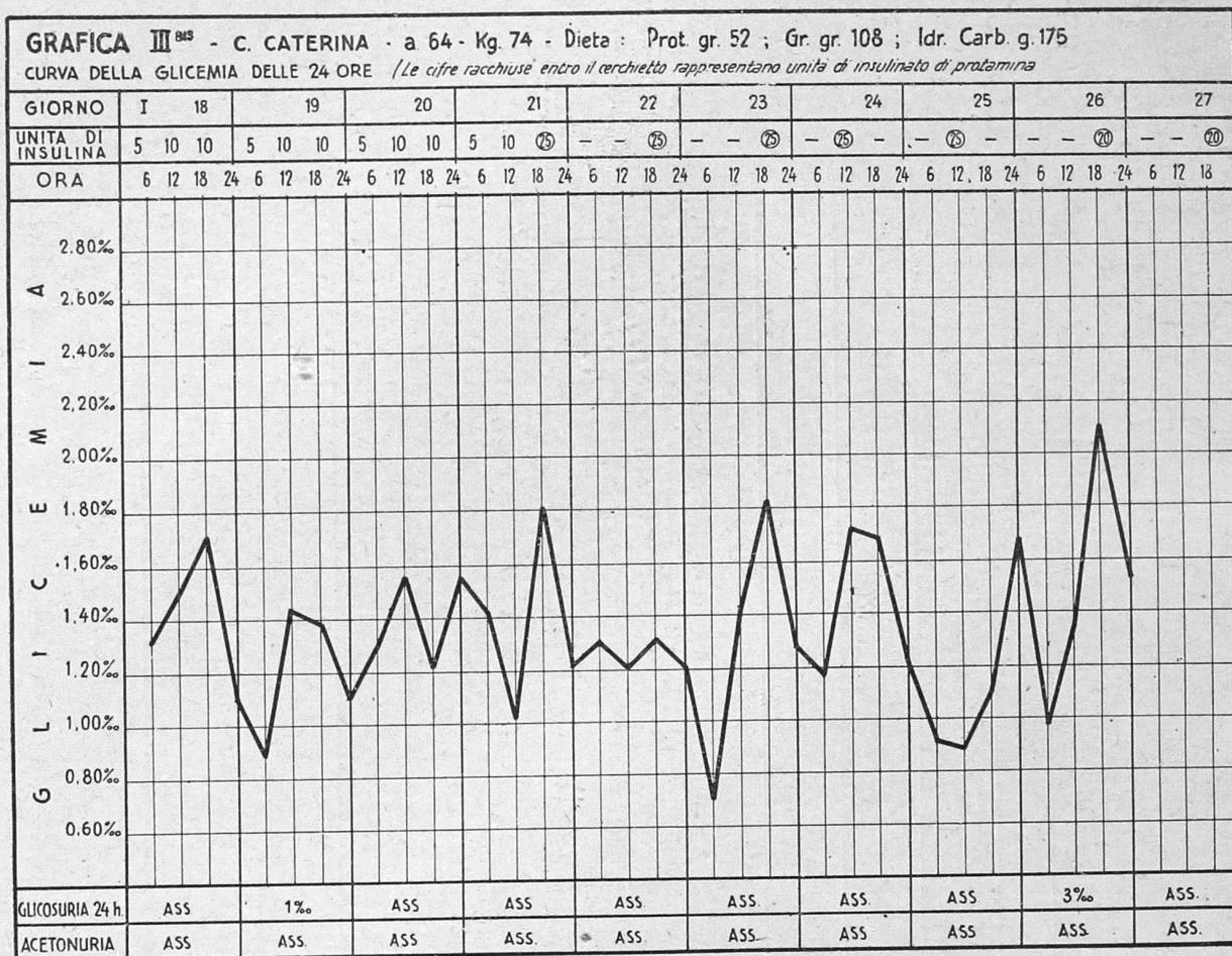
TABELLA III.

C. Caterina - a. 64 - Kg. 74 - Dieta: Prot. gr. 52; Gr. gr. 108; Idr. Carb. gr. 175.

Data			Unità di insulina			Glicemia ‰				Glicosuria frazionata						Glicos. 24 h.	Quantità urine 24 h.	Acetonuria
			9	12	18	6	12	18	24	4	8	12	16	20	24			
18	I	37	5	10	10	1.32	1.50	1.71	1.10	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	650	ass.
19	I	37	5	10	10	0.89	1.43	1.39	1.10	ass.	ass	ass.	ass.	ass.	+	1 ‰	1.300	ass.
20	I	37	5	10	10	1.29	1.57	1.21	1.57	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.100	ass.
21	I	37	5	10	**10**	1.42	1.02	1.80	1.21	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.400	ass.
22	I	37	—	—	**25**	1.30	1.21	1 32	1.21	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.100	ass.
23	I	37	—	—	**25**	0.71	1.43	1 82	1 28	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
24	I	37	—	**25**	—	1.17	1.71	1 68	1.21	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
25	I	37	—	**25**	—	0.91	0 88	1.10	1.67	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
26	I	37	—	**20**	–	0.98	1.35	2.10	1.53	ass.	ass.	ass.	+	ass.	ass.	3 ‰	1.000	ass.
27	I	37	—	**20**	—	1.35	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	600	ass.
28	I	37	—	**20**	—	0.78	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.700	ass.
29	I	37	—	20	—	0.89	—	—	—	ass.	ass	ass.	ass.	ass	ass.	assente	1.600	ass.
30	I	37	—	20	—	1 22	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.600	ass.
31	I	37	—	—	—	—	—	—	—	ass.	+	ass.	+	ass	ass.	10 ‰	1.800	ass.
1	II	37	—	20	—	1.43	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass	ass.	assente	1.500	ass.
2	II	37	20	—	—	1.64	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.400	ass.
3	II	37	**20**	—	—	1.53	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.600	ass.
4	II	37	—	20	—	—	—	—	—	ass.	a-s.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.500	ass.
5	II	37	—	20	—	1.25	—	—	—	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.700	ass.

Le cifre *in neretto* rappresentano unità di insulinato di protamina.

stesso risultato si ottenne con 20 U. di insulinato di protamina, somministrato in una sola iniezione. È interessante notare che anche in questo caso, dopo un periodo relativamente breve di cura con insulinato di protamina, si potè ridurre il successivo trattamento



con insulina semplice ad una iniezione quotidiana di sole 20 U. In questo caso l'insulinato di protamina non sembra aver influito sull'ampiezza delle fluttuazioni orarie del tasso glicemico.

Nell'ammalata C. M. Rosa (Tabella IV, Grafica IV) si iniziarono le esperienze (24-I-1937) prima che venisse raggiunta l'aglicosuria.

Come risulta dai dati riferiti, nonostante la dieta adatta (Prot. gr. 45; Gr. gr. 93; Idr. Carb. gr. 150), e forti dosi di insulina semplice (70 U in 3 iniezioni) persisteva iperglicemia a digiuno e forte glicosuria. Dopo pochi giorni di terapia con insulinato di protamina (prima 40 U, poi 30 U in una sola iniezione) si ottenne un miglioramento: il 4 febbraio il tasso glicemico a digiuno discese al valore di 0,75 ‰ e fu raggiunta l'aglicosuria.

Degni di particolare menzione sono i risultati ottenuti nella malata T. Ida (Tabella V, Grafica V). La paziente era in osservazione da vari mesi. Si trattava di un diabete giovanile in equilibrio sempre instabile. Nonostante le cure dietetiche e insuliniche (60-80 U pro die in 3 iniezioni) la glicemia a digiuno si manteneva sempre elevata (tra 2,10 ‰ e 3,10 ‰); lo zucchero era quasi sempre presente nelle urine. Iniziata la terapia con insulinato di protamina (40 U in una sola iniezione) il 29-I-1937, già il 30-I la glicemia a digiuno era scesa al valore di 1,14 ‰. Il 5-II con sole 30 U quotidiane di insulinato di protamina somministrate in una sola iniezione la glicemia a digiuno era di 0,54‰ e la glicosuria scomparsa. Il risultato sembra particolarmente interessante qualora si pensi che con l'insulina semplice somministrata per mesi quotidianamente in dosi elevate, non solo non si era ottenuto un abbassamento marcato del tasso glicemico, ma nemmeno si era riusciti a dominare stabilmente la glicosuria.

TABELLA IV.

C. M. Rosa - a. 65 - Kg. 64 - Dieta: Prot. gr. 45; Gr. gr. 93; Idr. Carb. gr. 150

Data			Unità di insulina 9	12	18	Glicemia ‰	Glicosuria frazionata 4	8	12	16	20	24	Glicos. 24 h ‰	Quantità urine 24 h.	Acetonuria
24	I	37	—	10	10	1.82				+	+	+	45	1.250	ass.
25	I	37	—	10	10	—	+	ass.	+	ass.	ass.	+	27	1.000	ass.
26	I	37	5	10	10	—	ass.	+	+	ass.	+	+	46	1.300	ass.
27	I	37	10	30	30	2.58	+	+	+	+	ass.	+	50	800	ass.
28	I	37	10	**40**	—	1.71	+	+	+	+	+	+	65	1.000	ass.
29	I	37	—	**40**	.	1.61	+	ass.	+	+	+	+	45	850	ass.
30	I	37	—	**40**	—	0 89	ass.	ass.	ass.	+	+	+	28	700	ass.
31	I	37	—	**40**	—	—	ass.	ass.	ass.	+	ass.	+	12	750	ass.
1	II	37	—	**40**	—	0.75	ass.	+	ass.	+	ass.	+	3	1 000	ass.
2	II	37	—	**40**	—	0.89	ass.	ass.	ass.	+	+	+	tracce	1.000	ass.
3	II	37	—	**40**	—	0.90	ass.	ass.	ass.	+	+	+	11	1.000	ass.
4	II	37	—	**30**	—	0.75	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.

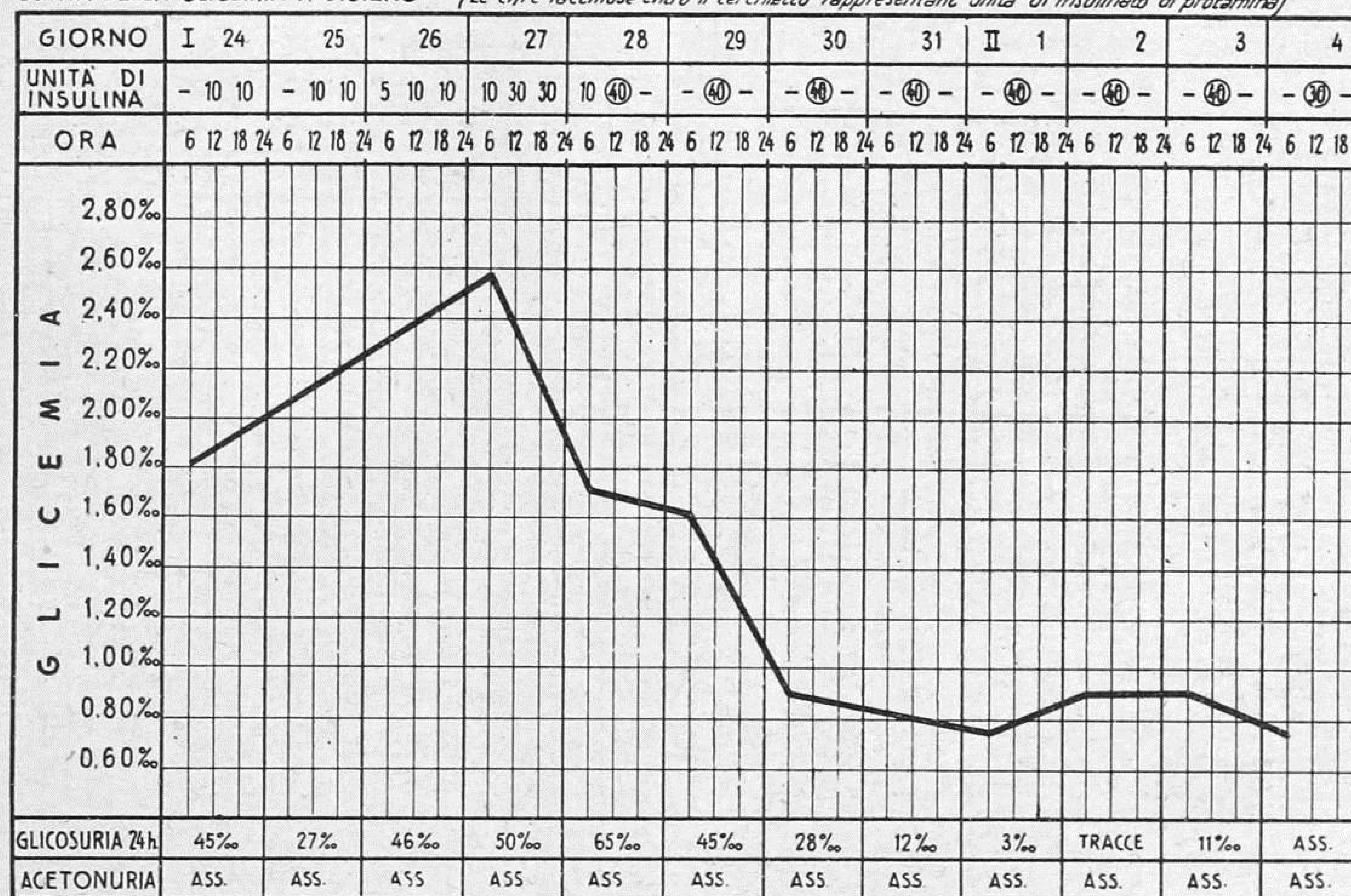


TABELLA V.

T. Ida - a. 22 - Kg. 41 - Dieta: Prot. gr. 30; Gr. gr. 62; Idr. Carb. gr. 100.

Data			Unità di insulina			Glicemia ‰	Glicosuria frazionata						Glicos. 24 h ‰	Quantità urine 24 h.	Acetonuria
			9	12	18		4	8	12	16	20	24			
8	I	37	10	30	30	3.10	ass.	ass.	+	+	ass.	+	16	1.000	ass.
18	I	37	20	35	25	3.10	ass.	+	+	ass.	ass.	ass.	10	2.000	ass.
19	I	37	10	35	25	3.00	ass.	ass.	+	ass.	ass.	ass.	tracce	2.000	ass.
20	I	37	10	25	35	2.42	ass.	ass.	ass.	ass.	+	ass.	tracce	1.800	ass.
21	I	37	10	25	25	2.10	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.250	ass.
26	I	37	10	25	25	2.46	ass.	+	ass.	ass.	ass.	ass.	tracce	1.300	ass.
27	I	37	10	25	25	2.93	ass.	ass.	+	ass.	ass.	ass.	5	1.000	ass.
30	I	37	—	**40**	—	1.14	ass.	ass.	ass.	ass.	+	+	5	1.250	ass.
1	II	37	—	**40**	—	0.64	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.000	ass.
2	II	37	—	**40**	—	1.53	ass.	ass.	ass	ass.	+	+	9	1.700	ass.
3	II	37	—	**40**	—	0.46	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.700	ass.
4	II	37	—	**30**	—	0.56	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.500	ass.
5	II	37	—	**30**	—	0.54	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	ass.	assente	1.500	ass.

Le cifre *in neretto* rappresentano unità di insulinato di protamina.

GRAFICA V - T. IDA - a. 22 - Kg. 41 - Dieta: Prot. gr. 30; Gr. gr. 62; Idr. Carb. gr. 100

CURVA DELLA GLICEMIA A DIGIUNO - *(Le cifre racchiuse entro il cerchietto rappresentano unità di insulinato di protamina)*

GIORNO	I 8	I 18	19	20	21	26	27	30	II 1	2	3	4	5
UNITÀ DI INSULINA	10 30 30	20 35 25	10 35 25	10 25 25	10 25 25	10 25 25	10 25 25	- (40) -	- (40) -	- (40) -	- (40) -	- (30) -	- (30) -
ORA	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18 24	6 12 18
GLICOSURIA 24 h	16‰	10‰	TRACCE	TRACCE	ASS	TRACCE	5‰	5‰	ASS	9‰	ASS	ASS	
ACETONURIA	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	

GLICEMIA: 3,20‰ 3,00‰ 2,80‰ 2,60‰ 2,40‰ 2,20‰ 2,00‰ 1,80‰ 1,60‰ 1,40‰ 1,20‰ 1,00‰ 0,80‰ 0,60‰ 0,40‰

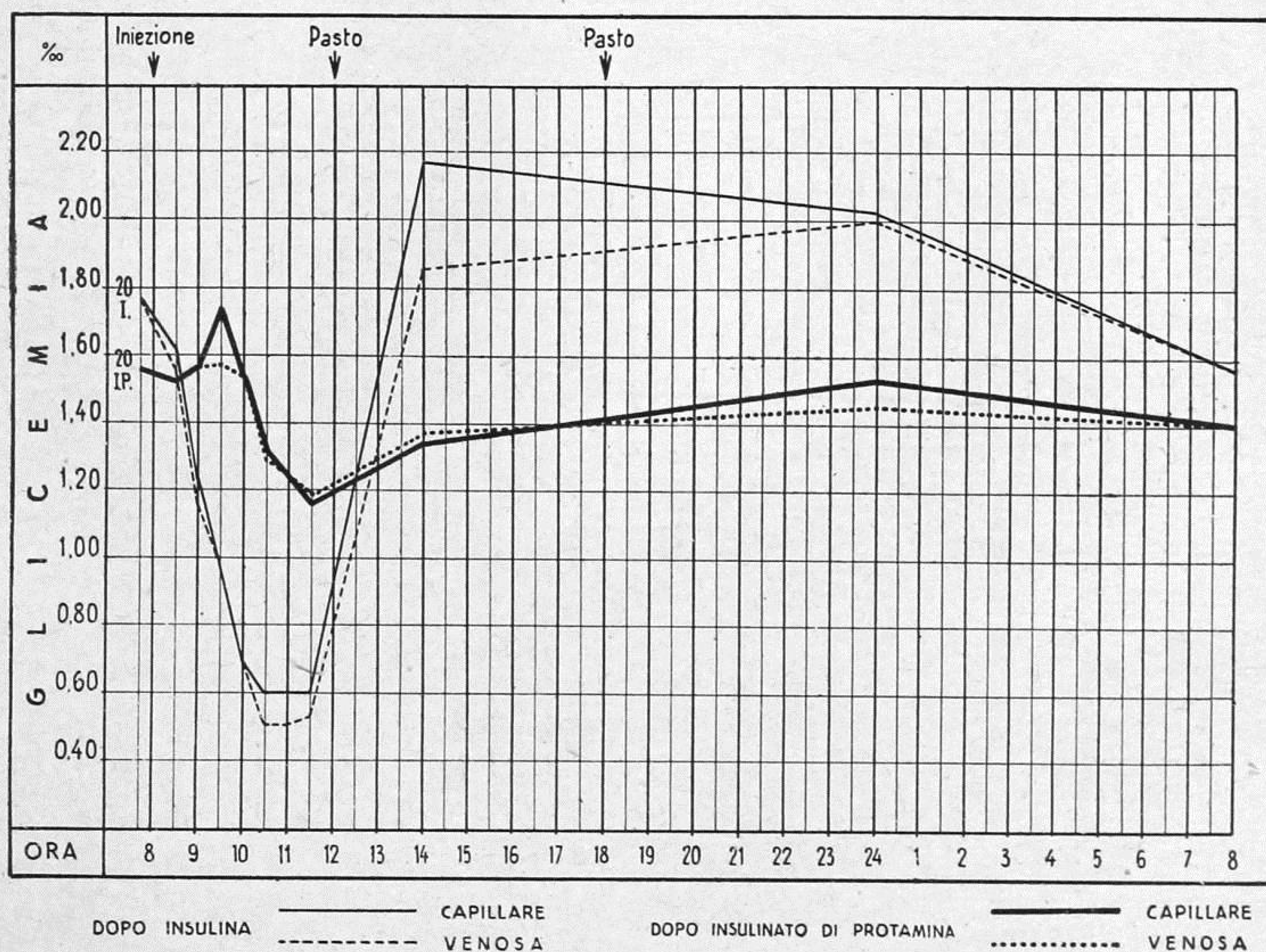
TABELLA VI. — *G. Ester - a. 63 - Kg. 64 - Dieta: Prot. gr. 45; Gr. gr. 93; Idr. Carb. gr. 150.*

GLICEMIA

25 Gennaio 1937			26 Gennaio 1937		
Ora	Capillare	Venosa	Ora	Capillare	Venosa
7.45	1 67 ‰	1.67 °/oo	7.45	1.57 °/oo	1.57 °/oo
8	insulina	20 Unità	8	Insulinato di Protamina	20 Unità
8.30	1.61 ‰	1.57 °/oo	8.30	1.55 °/oo	1.55 °/oo
9	1.25 ‰	1 18 °/oo	9	1.57 °/oo	1.57 °/oo
9.30	1.00 ‰	1.00 °/oo	9.30	1.75 °/oo	1.58 °/oo
10	0.71 ‰	0.71 °/oo	10	1.56 °/oo	1.55 °/oo
10.30	0 60 ‰	0.50 °/oo	10.30	1 32 °/oo	1.30 °/oo
11	0.60 ‰	0.50 °/oo	11	1.25 °/oo	1.25 °/oo
11.30	0.60 ‰	0 53 °/oo	11.30	1.17 °/oo	1.18 °/oo
12	Pasto	—	12	Pasto	—
14	2 17 ‰	1.86 °/oo	14	1.35 °/oo	1 38 °/oo
18	Pasto	—	18	Pasto	—
24	2.03 °/oo	2.00 °/oo	24	1.53 °/oo	1.46 °/oo
8	1.57 °/oo	1.57 °/oo	8	1.40 °/oo	1.40 °/oo

Nella malata G. Ester (Tabella VI - Graf. VI) fu osservato il comportamento della glicemia capillare e della glicemia venosa rispettivamente dopo iniezione di 20 U. di

GRAFICA VI - G. ESTER - a. 63 - Kg. 64 - Dieta: Prot. gr. 45; Gr. gr. 93; Idr. Carb. gr. 150



DOPO INSULINA ——— CAPILLARE - - - - - VENOSA; DOPO INSULINATO DI PROTAMINA ━━━ CAPILLARE ········ VENOSA

insulina semplice e dopo iniezione di 20 U. di insulinato di protamina. L'esperienza fu

eseguita con l'intento principale di indagare l'azione del nuovo composto sulla glicemia differenziale capillare-venosa. Come è noto si ritiene fondatamente che la differenza tra glicemia capillare e glicemia venosa sia buon indice dell'utilizzazione degli zuccheri da parte dei tessuti.

Nella curva eseguita dopo iniezione di insulinato di protamina è mancata quasi del tutto la differenza tra glicemia capillare e glicemia venosa.

Da questa esperienza isolata non è possibile trarre alcuna deduzione.

I risultati delle esperienze descritte non differiscono sostanzialmente da quelli che Hagedorn e collaboratori resero noti nel gennaio 1936, e che furono in seguito confermati da quasi tutti gli AA. che hanno studiato l'azione dell'insulinato di protamina.

In realtà ci sembra che con questo prodotto la terapia del diabete mellito si sia ulteriormente perfezionata.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato l'azione dell'insulinato di protamina in sei diabetici. Essi commentano le esperienze eseguite e sottolineano l'efficacia del nuovo prodotto.

LETTERATURA.

Allen. J. A. M. A., 107, 6, 1936.
Boyd. Journ. of Ped., 9, 1936.
Campbell, Fletcher e Kerr. The Am. Journ. of Med. Sc., 1936.
Caccuri. Rif. Med., 1, 1937.
Freund e Adler. J. A. M. A., 107, 8, 1936.
Hagedorn, Jensen, Krarup e Wodstrup. Ibid., 106, 3, 1936.
Joslin. Can. Med. Ass. Journ., 35, 1936.
Kerr, Best, Campbell e Fletcher. Can. Pub. Health. Journ., 27, 1936.
Labbé e Boulin. La Presse Médicale, 6, 1937.
Lawrence e Archer. Brit. Med. Journ., 1, 1936.
Möller e Thomsen. Acta Medica Scandinavica, 89, 1936.
Rabinowitch, Foster, Fowler e Corcoran. Can. Med. Ass. Journ., 35, 1936.
Richardson e Bowie. The Am. Journ. of Med. Sc., 1936.
Root, White, Marble e Stotz. J. A. M. A., 106, 3, 1936.
Schnohr. Acta Chirurgica Scandinavica, 78, 1936.
Smith. Calif. a. West. Med., 45, 1936.
Sprague, Blum, Osterberg, Kepler e Wilder. J. A. M. A., 106, 20, 1936.

IV.

ISTITUTO SIEROTERAPICO E VACCINOGENO TOSCANO fondato dal Prof. A. SCLAVO.
(Sezione sperimentale sotto la consulenza scientifica del Prof. A. DI VESTEA).
Direttore: Prof. D. D'ANTONA.

Sulla preparazione e sul valore immunizzante dell'anatossina dissenterica

per il Prof. D. D'ANTONA e i dottori M. VALENSIN e E. FALCHETTI.

Mentre la vaccinoprofilassi di molte importanti infezioni enteriche (tifo, paratifo, colera p. es.) è stata accolta nella pratica ed usata con successo su vasta scala, la vaccinazione verso la dissenteria da b. di Shiga ha incontrato non poche e gravi difficoltà. Il motivo saliente che vi ha fatto ostacolo risiede nella grande tossicità del b. della dissenteria, le cui culture, dopo uccise, conservano pressochè inalterata la patogenicità delle culture viventi. Dopo che Shiga ebbe constatato sulla propria persona gli effetti tossici di una emulsione di bacilli uccisi col calore, fu infatti universalmente riconosciuto che il bacillo che porta il suo nome possiede la più alta tossicità e patogenicità fra tutti i germi del gruppo dissenterico. Poichè accanto ad una tossina legata al corpo batterico ne fu riconosciuta una importante frazione nel liquido di cultura, il bacillo di Shiga fu pure annoverato fra i germi a tipo esotossico.

Per porsi su basi pratiche e sicure, la vaccinazione antidissenterica doveva perciò attendere che si risolvesse il problema della vaccinazione verso altre malattie a carattere classicamente tossico, come appunto è avvenuto per la difterite e per il tetano con la scoperta delle anatossine difterica e tetanica (1923).

Si comprende come gli studi sulla possibilità di ottenere una anatossina dissenterica sorgessero a breve scadenza da tale scoperta: Ramon con Dumas e Billal, Arlindo de Assis, Glotov, Kraus Avaki e Kovacs, Lesbre e Verdeau, Patay per i primi e più recentemente Blake e Okell, Prigge e Hetsch, Isabolinski e Judenitsch, W. Kuhn, E. Manoussakis hanno studiato il modo di ottenere un vaccino antidissenterico che per caratteri intrinseci rispondesse ad una anatossina. Tutti questi autori concordemente ammettono che dalla tossina del bacillo di Shiga è possibile ottenere infatti un derivato innocuo che per valore antigene può definirsi come anatossina.

In Italia, al convegno Volta dedicato all'Immunologia, F. Neri, riferendosi ad osservazioni personali, ebbe a rilevare il grande progresso segnato dalla scoperta delle anatossine per la vaccinazione antidissenterica.

Uscendo dal campo strettamente sperimentale, tentativi di applicazione all'uomo sono stati già fatti in Francia, in Polonia, in Russia e sembra su

larga scala anche in alcune popolazioni africane. Da queste prime prove si è osservato che l'anatossina dissenterica è innocua per l'uomo e che il suo uso in ambiente epidemico è valso ad arrestare la diffusione della dissenteria bacillare.

Per il nostro Paese la dissenteria da b. Shiga è invero sporadica, ma questa assurge ad importanza epidemiologica di primo ordine, con il tifo ed il colera, in quelle regioni tropicali che si aprono alla civilizzazione.

Nelle nostre ricerche, oltre a portare un controllo su fatti già noti, abbiamo cercato di stabilire sperimentalmente quali siano i mezzi e gli accorgimenti migliori per ottenere una attiva anatossina.

Come per la difterite e per il tetano una buona anatossina deve avere per punto di partenza una buona tossina. La preparazione della anatossina dissenterica presuppone perciò uno studio accurato sulla produzione della tossina.

In questa nota ci limiteremo a ricordare sommariamente i procedimenti usati.

I metodi di preparazione della tossina dissenterica sono essenzialmente due: o la cultura su terreni liquidi (brodo-cultura) e conseguente filtrazione dopo un tempo utile di sviluppo, o la cultura su terreni solidi (agar-cultura) ed utilizzazione dei prodotti di autolisi delle patine raccolte.

Per il primo metodo abbiamo usato: *a)* il brodo Martin quale viene allestito per la produzione della tossina difterica; *b)* un brodo di macerazione di carne con peptone Chapoteaut, quale è preparato nel laboratorio di J. Dumas all'Istituto Pasteur di Parigi (brodo 34); *c)* un brodo a base di prodotti di digestione triptica di carne.

I diversi terreni, aggiustati a pH 8,6 — 8,8 sono stati seminati con uno stipite altamente tossico (Shiga 30) che sviluppa in velo spesso ed abbondante e filtrati dopo 15-20 giorni di termostato. Noi abbiamo osservato una certa incostanza nella produzione di tossina, ma in complesso i migliori risultati li abbiamo avuti sui terreni di varietà *b)* e *c)*. Con quest'ultimo terreno, su sette prove la dose minima mortale (sul coniglio di 2.000-2.500 gr. per via endovenosa) è stata due volte fra 1/100 ed 1/150 di cc.; due volte fra 1/50 ed 1/100 di cc., tre volte fra 1/5 ed 1/20 di cc.

Le tossine preparate su brodo Martin, con o senza glucosio, hanno appena raggiunto la dose minima mortale di 1/10-1/20 di cc.

Per la preparazione delle tossine da terreni solidi abbiamo usato l'agar allestito partendo dal brodo di varietà *c)*. Noi abbiamo osservato che sui terreni a base di prodotti di digestione triptica di carne non solo il bacillo dissenterico Shiga ma anche i b. del tifo e paratifo, il vibrione colerigeno e le altre varietà di bacilli dissenterici sviluppano rigogliosamente, tanto da dare una raccolta di germi che è doppia in peso rispetto a quella ottenuta con altri comuni terreni.

Le agar-culture, fatte con lo stesso stipite Shiga 30, su scatole di Roux dopo 36-48 ore sono state raccolte con la stretta quantità di acqua fisiologica e le dense emulsioni messe ad autolisare in termostato o sottoposte a congelamenti e scongelamenti ripetuti. Spinta l'autolisi fino al possibile, mediante centrifugazione si allontanano i corpi batterici residui ottenendo un liquido limpido giallo verdastro, un po' fluorescente che costituisce la tossina estratta. Il dosaggio della tossina dissenterica così ottenuta ce ne ha sempre

mostrato una forte attività: tre volte su otto a dose minima mortale per il coniglio è stata fra 1/200 ed 1/250 di cc., cinque volte fra 1/100 ed 1/200 di cc.

I corpi batterici raccolti dagli autolisati, rimessi in sospensione, hanno a loro volta dimostrato di essere sempre tossici ma in grado di gran lunga inferiore alla parte lisata; per successivi lavaggi e centrifugazione si può d'altra parte estrarre da essi nuove frazioni di tossina fino a privarli profondamente ma non completamente della loro tossicità.

Dall'insieme dei risultati comparativi abbiamo dovuto convincerci che la tossina dissentenrica è di produzione incostante per brodocultura, mentre si dimostra più attiva e di più semplice e costante preparazione dagli autolisati. In quest'ultimo caso l'attività della tossina è però dipendente dal substrato nutritivo, dallo sviluppo, dalla quantità di acqua in cui si fanno le emulsioni, dal modo con cui si ottiene l'autolisi. Il procedimento di congelazione e scongelazione è a noi risultato superiore ad altri metodi.

Fattore di primordiale importanza è costituito inoltre dall'intrinseche qualità patogene e tossigene dello stipite che serve alla preparazione della tossina ed i buoni risultati da noi ottenuti sono in gran parte dipendenti dalle intrinseche qualità del nostro ceppo (*).

Delle tossine preparate in brodo o in agar, oltre al valore tossico, abbiamo ricercato anche le proprietà flocculanti. La capacità della tossina dissenterica di intorbidare e flocculare a contatto con il siero specifico è stata infatti rilevata da Ramon, Dumas, e Billal, da Patay e più recentemente da W. Kuhn e da Halapine, Basilewskaia e Schitkova.

Per le nostre prove abbiamo usato un siero antidissenterico (300 unità internazionali per cc.) e come controlli il siero normale ed il siero antidifterico di cavallo. Tutte le tossine da noi ottenute sono nettamente intorbidate e precipitate a contatto col siero specifico mentre limpide sono restate con il siero normale o con l'antidifterico. Come per le miscele tossina-antitossina difterica la flocculazione si determina inizialmente in determinati tubi in cui i rapporti siero-tossina sembrano raggiungere l'optimum. Le tossine filtrate da brodo-cultore sono intorbidate lentamente dando un precipitato granuloso, le tossine ottenute dagli autolisati sono intorbidate più rapidamente dando un caratteristico precipitato fioccoso.

Riportiamo qui un esempio dei risultati avuti per prove comparative di valore tossico e valore flocculante su due tossine di cui una (N. 3-B) filtrata da brodo-cultura e una (N. 1-A) ottenuta da autolisato:

TOSSINA N. 1 A.

Valore tossico

Conigli	Dose iniettata	Esito
A 9	1/10 di cc.	+ in 16 h.
A 35	1/50 »	+ in 36 h.
B 12	1/100 »	+ in 60 h.
B 15	1/200 »	+ in 7 g.
B 16	1/300 »	vive

Valore flocculante con siero antidissenterico (300 u. i. per cc.)

Tubi	I	II	III	IV	V	VI	VII	VII
Toss. cc.	10	10	10	10	10	10	10	10
Siero cc.	2	1,8	1,5	1	0,8	0,6	0,4	0,7

In due ore intorbidano i tubi III, IV, V e VI; flocculazione iniziale al tubo IV (cc. 10 di tossina + cc. 1 di siero). I tubi di controllo per miscela di tossina e siero normale di cavallo restano limpidi.

(*) Il ceppo da noi usato è dovuto alla bontà e cortesia del prof. J. DUMAS, dell'Istituto Pasteur, che qui vivamente ringraziamo.

TOSSINA N. 3 B.

Valore tossico		
Conigli	Dose iniettata	Esito
54	1/25 di cc.	+ in 58 h.
43	1/50 »	+ in 6 g.
10	1/100 »	+ in 5 g.
300	1/200 »	vive

Valore flocculante con siero antidissenterico (300 u. i. per cc.)

Tubi	I	II	III	IV	V.	VI	VII	VIII
Toss. cc.	10	10	10	10	10	10	10	10
Siero cc.	2	1,8	1,5	1	0,8	0,6	0,4	0,2

In sei ore intorbidano i tubi IV, V, VI e VII; flocculazione al tubo VI (cc. 10 di tossina + cc. 0,6 di siero) con precipitato poco abbondante e granuloso. I tubi di controllo restano limpidi.

Da questa prova comparativa, risulta all'evidenza che la tossina che è più attiva « in vivo » flocula « in vitro » più rapidamente e richiede una quantità di siero anche maggiore.

Per la preparazione dell'anatossina dissenterica, attenendoci alla classica tecnica del Ramon, ci siamo serviti di tossine ottenute sia da brodo-culture che da autolisati. La quantità di formolo aggiunta è stata del 0,4-0,5 % ed il tempo di esposizione al calore (39-40° C.) di un mese.

Le tossine filtrate da brodo-culture ci sono risultate di non facile e non costante trasformazione: anche aumentando in giusti limiti la quantità di formolo o prolungando il tempo di esposizione al calore, alla prova di innocuità (5 cc. endovena al coniglio) tali tossine hanno dimostrato spesso di conservare residui più o meno notevoli di tossicità (diarrea, paresi e paralisi, dimagrimento e morte con lesioni caratteristiche nell'ambito intestinale). In due soli casi i nostri conigli hanno bene resistito alla prova.

Le tossine ottenute dagli autolisati, al contrario, subiscono una disintossicazione completa anche in tempo di 15-20 giorni e con percentuali di formolo più basse (0,3-0,35 %). La tossicità si perde completamente anche quando l'autolisato conserva in sospensione i corpi batterici.

Al di fuori di qualche difficoltà incontrata nella trasformazione delle tossine ottenute in brodo, noi possiamo affermare, in conclusione, che la tossina dissenterica Shiga (con le sue frazioni eso ed endo-tossiche) è suscettibile di essere trasformata in un derivato completamente innocuo mediante l'uso combinato del formolo e del calore.

Le prove di flocculazione ripetute dopo trasformazione, ci hanno mostrato che il derivato innocuo a contatto del siero specifico è ancora capace di flocculare per quanto con sensibile ritardo.

Nella determinazione del valore antigene dell'anatossina dissenterica ci siamo posti l'interrogativo di sapere se ai corpi batterici, oltre alle frazioni diffuse nel lisato, spettano capacità immunizzanti e se l'anatossina dissenterica ne acquisti conservandoli in sospensione. A questa prova siamo stati indotti dalla riferita constatazione che i corpi batterici raccolti dagli autolisati conservano sempre una spiccata tossicità di cui non si riesce a privarli del tutto anche per ripetuti lavaggi.

Supponendo perciò che alla frazione più intimamente fissata al corpo batterico possa ritornare una parte non indifferente ai fini della immunità, non ci siamo limitati a ricerche sulla sola frazione soluta, ma abbiamo disposto per una indagine comparativa, partendo da un'unica emulsione batterica, sul semplice autolisato, sull'autolisato con bacilli in sospensione e

Immunizzazione con anatossina N. 1 A (cc. 0,5 - 0,1 - 2 per via sottocutanea)									Immunizzazione con anatossina N. 3 B (cc. 0,5 - 1 - 2 per via sottocutanea)			Controlli		
α) autolisato con bacilli			β) autolisato solo			γ) bacilli soli								
Conigli	Dose di prova mmgr.	Esito	Conigli	Dose di prova mmgr.	Esito	Conigli	Dose di prova mmgr.	Esito	Conigli	Dose di prova mmgr.	Esito	Conigli	Dopo in prova mmgr.	Esito
C 97	5	vive	A 36	5	vive	B 6	5	vive	C 13	10	vive	A 81	1	vive con paralisi e diarrea
A 26	7,5	»	A 52	7,5	»	A 18	7,5	»	C 14	10	»	85	1	+ 5 g.
C 98	10	»	A 38	10	»	B 4	10	»	C 15	10	»	36	2	vive
A 24	10	»	A 51	10	»	A 17	15	»	51	20	+ 30 h.	88	2	+ 48 h.
C 96	20	»	A 39	20	+ 24 h.	B 3	20	»	18	30	vive	A 71	2	+ 24 h.
C 99	20	»	A 37	30	+ 27 h.	B 5	20	»				16	3	+ 24 h.
C 100	30	»	A 19	30	+ 24 h.	B 7	30	»				A 63	4	+ 26 h.
A 25	30	+ 24 h.				B 9	30	+ 18 h.						

+ = morto

sui bacilli raccolti dall'autolisato e riportati a volume con acqua fisiologica. Le prove di immunità sono state fatte sui conigli (1.800-2.500 gr.) (1) con una anatossina derivata da tossina in brodo (N. 3-B) e con una anatossina ottenuta da un autolisato (N. 1-A). Delle proprietà tossiche e flocculanti delle rispettive tossine di origine abbiamo prima riferito.

L'anatossina N. 3-B è stata usata semplice, cioè senza corpi batterici; l'anatossina N. 1-A comprende 3 varietà: α) autolisato con bacilli (corpi batterici e frazioni solute); β) autolisato solo (frazione soluta e limpida ottenuta per centrifugazione di α); γ) corpi batterici soli (sedimento di β) riportato a volume con acqua fisiologica).

I conigli sono stati tutti iniettati per via sottocutanea, ricevendo, di ogni antigene preparato, cc. 0,5-1-2 a distanza di 7 giorni. Gli animali hanno sopportato il trattamento senza alcun segno di sofferenza e sono regolarmente aumentati di peso. Solo l'autolisato contenente in sospensione i bacilli ha dato nel punto di inoculazione leggere reazioni consistenti in lieve edema ed arrossamento che si circoscrive in seguito in un nocciolo ascessuale. A distanza di 30 giorni dall'ultima iniezione i conigli sono stati saggiati per via endovenosa con una tossina dissenterica secca la cui dose minima mortale è = gr. 0,001. Data la diversità di resistenza che i conigli nuovi possono presentare alla inoculazione di una stessa dose di tossina dissenterica accanto ai conigli vaccinati abbiamo disposto per una serie di conigli nuovi saggiati con dosi multiple della minima mortale (2). I risultati ottenuti sono riassunti nella tabella qui acclusa.

Confrontando i conigli nuovi con quelli vaccinati risulta all'evidenza che mentre i primi soccombono alla prova con dosi minime di tossina dissenterica i secondi, nella grande maggioranza, sopportano e resistono alla inoculazione di dosi molto forti.

Il numero dei nostri animali non è veramente tale da permettere di concludere in modo assoluto per una migliore immunità ottenuta con l'anatossina N. 3-B o con l'anatossina N. 1-A.

Noi possiamo affermare, per ora, che i due vaccini si equivalgono in massima pur notandosi, a voler sottilizzare, una certa superiorità dell'anatossina ottenuta da brodo-cultura rispetto all'anatossina preparata dall'autolisato semplice. Ma vogliamo ricordare che quando le esperienze vertono su un numero limitato di animali, i fattori individuali possono intervenire a falsare l'interpretazione dei risultati.

Una differenza apprezzabile esiste invece nei conigli trattati con le diverse varietà di anatossina N. 1-A. Dall'esame comparativo si può osservare infatti che, mentre i conigli vaccinati con l'autolisato solo non resistono alle inoculazioni delle dosi superiori di tossina dissenterica, quelli vaccinati con autolisato + bacilli o con bacilli soli sopportano meglio la tossina.

---

(1) Tentativi ripetuti sui ratti ci hanno dimostrato che questi animali non si prestano nè per la determinazione del valore tossico nè per le prove di immunità antidissenterica.

(2) La tossina dissenterica secca da noi usata è costituita da corpi batterici secchi ridisciolti in soluzione fisiologica al momento dell'uso. Noi abbiamo sempre accertato la morte degli animali iniettati con la tossina dissenterica sia per sindrome (dimagrimento, diarrea, paresi e paralisi) sia per segni caratteristici rilevati alla necroscopia nel tubo enterico (edemi, emorragie, ulcerazioni).

Sembra logico concludere perciò che nella preparazione dell'anatossina dissenterica dagli autolisati torna utile per l'immunizzazione conservarvi i corpi batterici poichè questi, anche da soli, sono capaci di conferire un alto grado di immunità agli animali.

Noi dovremo occuparci in seguito dei metodi più adatti di preparazione della tossina dissenterica: le osservazioni riferite in questo lavoro depongono già chiaramente per l'esistenza nel corpo del b. di Shiga di importanti frazioni tossiche ed antigene che difficilmente ed incompletamente diffondono nei liquidi di sospensione. Poichè gli autolisati che contengono quantità anche fortissime di bacilli si disintossicano rapidamente e completamente col formolo e col calore, noi crediamo che a questi debba ritornare la preferenza per l'uso come vaccini profilattici. Ciò anche perchè crediamo, a prescindere dalla doppia azione neurotropa ed enterotropa della tossina dissenterica, che sono probabilmente nel vero quegli autori che non ammettono nel b. di Shiga l'esistenza di una vera esotossina, come la difterica o la tetanica, ma che il tossico sia sempre contenuto nel corpo batterico e solo suscettibile di essere estratto o di diffondere nel liquido di cultura o di sospensione.

In merito alla via di immunizzazione, dobbiamo rilevare che una dozzina di conigli, adibiti a controlli di innocuità delle nostre anatossine, inoculati con una unica dose di anatossina di 4-5 cc. per via endovenosa, hanno ben sopportato, dopo un mese, l'inoculazione, per la stessa via, di 10 mmgr. di tossina.

Non siamo in grado di decidere finora per una superiorità della via endovenosa su quella sottocutanea, *ma possiamo affermare in modo netto che l'iniezione endovenosa al coniglio di un'unica dose di 4-5 cc. di anatossina dissenterica è capace di conferirgli una notevole resistenza alla tossina.*

Le ricerche portate sul siero degli animali ci hanno mostrato che in tutti è scarsissima o quasi insignificante la produzione delle agglutinine specifiche. Il potere di stimolare la produzione dell'antitossina specifica e la resistenza verso la infezione provocata con bacilli vivi e virulenti è stato studiato sui cavalli.

Quattro cavalli, adibiti alla produzione del siero antidissenterico, hanno subìto un trattamento iniziale con anatossina dissenterica (autolisato con bacilli). Dopo 6 iniezioni a dosi progressive e debitamente distanziate, 4 cavalli avevano il titolo fra 10 e 20 unità internazionali per cc. (siero standard di Copenaghen), due fra 100 e 200 unità.

Alla successiva inoculazione di tossina dissenterica o di bacilli vivi gli animali hanno accusato scarsi disturbi ed il titolo antitossico del siero in tutti è rapidamente aumentato, raggiungendo in uno le 1000 unità internazionali per cc.

Dall'insieme dei risultati riferiti noi possiamo concludere in definitiva che dalla tossina elaborata in vario modo dal b. dissenterico Shiga mediante l'uso combinato del formolo e del calore si può ottenere un derivato innocuo che per caratteri intrinseci di flocculazione con il siero specifico e per la proprietà di determinare l'immunità negli animali può a ragione definirsi come « *anatossina* ».

RIASSUNTO.

1) Una buona tossina dissenterica, con caratteri sostanzialmente identici, si può ottenere sia per brodo-cultura sia per autolisi di patine ottenute da agar-culture. Nel primo caso la produzione della tossina è molto incostante, nel secondo più semplice più costante ed anche più attiva. Di importanza capitale per ottenere la tossina è l'uso di un ceppo molto tossico.

2) La tossina dissenterica, preparata nell'uno o nell'altro modo, mediante l'uso combinato del formolo e del calore, si trasforma in un derivato innocuo che, come la tossina di origine, è capace di intorbidare e flocculare a contatto con il siero specifico.

Le tossine filtrate da brodo si trasformano meno bene ed incostantemente in anatossina; l'autolisato, con o senza corpi batterici, si trasforma sempre, con percentuali di formolo anche inferiori ed in tempo più breve.

3) L'anatossina dissenterica, derivata da tossina allestita in vario modo, gode di una evidente proprietà immunizzante e *la sua forza protettiva è aumentata dalla presenza dei corpi batterici.*

L'immunità degli animali vaccinati è dimostrabile alla prova con tossina o con bacilli vivi e virulenti ed è conseguibile con iniezioni per via sottocutanea o endovenosa.

4) La produzione di agglutinine nel siero degli animali vaccinati con anatossina è in ogni caso debole o insignificante mentre è dimostrabile, nel cavallo specialmente, una notevole quantità di antitossina specifica.

5) I derivati formolati della tossina dissenterica per caratteri intrinseci di innocuità, di potere flocculante ed immunizzante possono a ragione definirsi come « anatossina » il cui impiego è auspicabile per la profilassi della dissenteria da b. di Shiga.

BIBLIOGRAFIA.

Arlindo de Assis. Archivos do Instituto Vital Brazil, T. 3, fasc. 1, 1925.
A. V. Blake e C. C. Okell. Journ. of path. a. bact., T. 1, 1930, pag. 57.
J. Dumas, G. Ramon e S. Billal. Ann. Inst. Past., T. 40, pag. 134, 1926; C. R. Accad. Sciences, T. 181, 1925.
Glotov E. Journal de microbiologie, pathologie et maladies infectieuses, Mosca, T. 2, fasc. I, 1925.
Halapine K., Basilevskaia L. e Schitkova N. Ann. Inst. Past., T. 58, pag. 154, 1937.
Kraus R., Awoki T. e Kovacs N. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 45, 1925.
W. Kuhn. Revue d'Immunologie, T. 3, pag. 79, 1937.
M. Isabolinski e W. Judenitsch. Giornale di Batt. e Immunol., vol. XVI, 1936, p. 61.
Lesbre Ph. C. R. Soc. Biol., T. 93, pag. 612, 1925
Lesbre Ph. e A. Verdeau. C. R. Soc. Biol., T. 92, pag. 165, 1925.
E. Manoussakis. Ibid., T. 122, pp. 288-290-774, 1936.
Neri F. Reale Accademia d'Italia, Roma, 1934, pag. 269.
Patay R. *Monographie de l'Inst. Pasteur.* A. Legrand, Paris, 1926.
Prigge e Hetsc. Pr. d. pathol. Microb., T. 3, 1931, pag. 1337.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier   C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Luglio 1937 - XV Num. 7

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. C. FRUGONI.

Ricerca dei sali biliari nel liquor cefalorachidiano degli itterici.

M. COPPO e L. TRAVIA (*).

Il passaggio dei componenti della bile dal sangue al liquor nell'ittero, è stato studiato solo per quanto riguarda la bilirubina. In definitiva si è concluso che in qualche raro caso di ittero particolarmente intenso, i pigmenti biliari effettivamente passano nel liquor. Ricordiamo le antiche, ma fondamentali osservazioni di Gilbert e Castaigne (1) che sono rimaste immodificate anche nei libri recenti di Chabrol (2) e di Georgi e Fischer (3). Nello studio biochimico degli itterici è stata completamente trascurata la ricerca dei sali biliari nel liquor.

Neanche nella letteratura, pur così vasta, sulla cosidetta barriera ematoencefalica si trova cenno di tale passaggio dal sangue itterico al liquor; eppure non è indifferente, per l'interpretazione di molti sintomi della ritenzione biliare, che questo passaggio avvenga o non avvenga.

Chabrol (2) prospetta l'ipotesi che a tale passaggio si debbano il prurito e la bradicardia, frequenti nell'ittero per ritenzione; dati sperimentali ormai vecchi, ma non contestabili di Biedl e Kraus (4) parlano per una spiccata sensibilità e reattività del sistema nervoso ai sali biliari, sperimentalmente introdottivi. Sono quindi aperti problemi di un certo interesse clinico interpretativo, anche se si deve far subito presente che il passaggio dal sangue alla

(*) Il lavoro spetta in parti uguali ai due autori.

cellula nervosa non si deve fare obbligatoriamente attraverso il liquor; esistono infatti possibilità di equilibri fisicochimici tra sangue, linfa nervosa e citoplasma nervoso.

Ma è il nostro sopratutto un problema biologico, che si connette alla dottrina della barriera ematoencefalica, e a quella ancor oggi così nebulosa, (vedi ad es. la monografia di Disertori) (5) del meccanismo di formazione del liquor c. r.

In possesso di una tecnica (reazione fosfo-vanillica di Chabrol) sensibile e fedele, nella sistemazione fattane da Coppo e Marfori (6), che consente il rapido dosaggio dei sali biliari in modeste quantità di materiale, noi crediamo di essere stati i primi ad applicarla alla ricerca dei sali biliari nel liquor c. r.

Rimandando per ogni dettaglio ai lavori di Cottet (7) e di uno di noi (6), della tecnica usata diremo qui soltanto le modalità peculiari della sua applicazione al l. c. r.

Anche nell'ittero il più intenso il liquor è, come diremo, presso che incoloro. Ciò consente di riprendere il prodotto della estrazione alcoolica di 3 cc. di liquor con 6 cc. di ac. fosforico e di eseguire senz'altro sulla soluzione così ottenuta, la reazione fosfovanilica, perchè non compare una colorazione perturbatrice della lettura dell'anello limite, come succede invece se si riprende il filtrato alcoolico del siero in troppo modesto volume, per la presenza dei pigmenti del siero stesso.

Ne viene che sul liquor la sensibilità della reazione è più forte e raggiunge i 2 mg. di ac. colalico ‰ cc. di liquor (*).

La ricerca venne da noi eseguita fino ad oggi in sei soggetti, fortemente itterici; riferiamo senz'altro i risultati. Diremo poi perchè ci sentiamo autorizzati a concludere preliminarmente, anche se la nostra casistica è così limitata.

1) A. U., anni 54.

Diagnosi clinica: ittero da ostruzione del coledoco, probabilmente da calcolo.

Es. delle urine: pig. bil. +++; urobilina ass.

Es. delle feci: stercobilina ass.

Es. del sangue: bilirubina 0,158 ‰; reaz. di Van den Bergh diretta pronta; colesterina 4,080 ‰; sali biliari 0,112 ‰.

Es. del liquor: colore lievemente giallo; bilirubina tracce; sali biliari ass.; gli altri esami chimici, sierologici e colloidali hanno dato tutti risultati normali.

2) I. E., anni 28.

Diagnosi clinica: ittero catarrale in soggetto con epatosplenomegalia di natura non precisata.

Es. delle urine: pig. bil. +++; urobilina ass.

Es. delle feci: stercobilina tracce.

Es. del sangue: bilirubina 0,105 ‰; Van den Bergh diretta pronta; colesterina 2,650 ‰; sali biliari 0,080 ‰.

Es. del liquor: colore acqua di roccia; bilirubina ass.; sali biliari ass.; gli altri esami hanno dato tutti risultati normali.

3) T. A., anni 34.

Diagnosi clinica: ittero da ritenzione di oscura origine.

Es. delle urine: pig. bil. +++; urobilina +.

(*) Per quanto riguarda la sensibilità reale della reaz. fosfovanillica e l'espressione numerica dei risultati, vedi il lavoro di Coppo e Marfori (6) pubblicato *in extenso* in Rassegna di Terap. e Patol. Clinica, 1937.

Es. del sangue: bilirubina 0,315 ‰; Van den Bergh diretta pronta; colesterina non dosata; sali biliari 0,032 ‰.

Es. del liquor: colore acqua di roccia; bilirubina ass.; sali biliari ass.; gli altri esami hanno dato tutti risultati normali.

4) S. O., anni 56.

Diagn. clinica: probabile neoplasia epatica con ittero.

Es. delle urine: pig. bil. ++; urobilina ++.

Es. delle feci: stercobilina pres. +.

Es. del sangue: bilirubina 0,178 ‰; Van den Bergh diretta pronta; colesterina 2,400 ‰; sali biliari 0,016 ‰.

Es. del liquor: colore lievemente giallo; bilirubina presente non dosabile; sali biliari ass.; gli altri esami hanno dato tutti risultati normali.

5) F. S., anni 33.

Diagn. clinica: epatite acuta in lues secondaria non trattata.

Es. delle urine: pig. bil. pres. +++; urobilina pres. +.

Es. delle feci: stercobilina pres.

Es. del sangue: bilirubina 0,147 ‰, successivamente: 0,005 ‰; Van den Bergh diretta pronta, poi indiretta; colesterina non dosata; sali biliari 0,016 ‰, poi ass.

Es. del liquor: è stato eseguito quando già i sali biliari erano scomparsi dal sangue, nell'intento di documentarne un eventuale passaggio tardivo nel liquor, forse successivo alla dissociazione dell'ittero nel sangue; colore: acqua di roccia; sali biliari ass.; gli altri esami hanno dato tutti risultati normali.

6) P. E., anni 65.

Diagnosi clinica: ittero per occlusione neoplastica del coledoco.

Es. delle urine: pig. bil. pres. +++; urobilina pres. +.

Es. delle feci: stercobilina ass.

Es. del sangue: bilirubina 0,119 ‰; Van den Bergh diretta pronta; colesterina non dosata; sali biliari 0,032 ‰.

Es. del liquor: colore nettamente giallo; bilirubina pres. non dosata; sali biliari ass.; gli altri esami hanno dato tutti risultati normali.

La bilirubina passa dunque nel liquor c. r. quando l'ittero è molto intenso; questi sei casi bastano però per dimostrare che non esiste una soglia limite, sopra la quale la bilirubina passa dal sangue al liquor e sotto la quale non passa. Il fenomeno non è così semplice: infatti nel caso 3 la bilirubinemia è doppia che nel caso I, ma nel liquor noi trovammo positiva la reazione della bilirubina soltanto in quest'ultimo caso.

Si tratta però di un problema collaterale, che abbiamo voluto prospettare, ma che non ci interessa direttamente.

Risultato fondamentale di queste indagini è la conseguita dimostrazione che i sali biliari non passano dal sangue al liquor.

Nel caso I il siero conteneva più di 100 mg. di sali biliari per litro, quindi circa 13 volte il valore normale massimo (8 mg. ‰).

In una cinquantina di casi di ittero meccanico, catarrale e infettivo, Cottet (7) ha trovato come valori massimi di sali biliari 130-140 mg. ‰; anche riferendoci alla statistica di Cottet e non solo ai 49 epatopazienti studiati da Coppo e Marfori (6) il nostro valore di 112 mg. ‰ è quindi tra i più alti.

La negatività della reazione fosfovanillica nel liquor in questo caso è perciò particolarmente probativa.

E poichè non si tratta di apprezzamenti relativi o quantitativi, ma di risultati totalmente negativi, ottenuti con una tecnica di sensibilità da noi stessi controllata (6), pensiamo che sia consentito di generalizzare questi risultati, concludendo preliminarmente, sulla base dei sei nostri casi, che nell'ittero i sali biliari non passano nel liquor.

A prima vista ciò può sembrare strano, e tanto più se si pensa all'azione fortemente batotona dei sali biliari (abbassano la tens. superficiale delle soluzioni). Questa loro proprietà li porta rapidamente alla superficie di separazione dall'ambiente circostante e quindi anche alla superficie di separazione siero-liquor (almeno presumibilmente).

Che i sali biliari non passino nel liquor era invece già a priori prevedibile, se si tengono presenti i risultati conseguiti (Coppo e coll.) nello studio della chimico-fisica dell'ittero salino.

I sali biliari non circolano col sangue semplicemente soluti nella porzione ultrafiltrabile del siero, ma fissati in qualche modo, alle proteine del siero stesso; infatti: i sali biliari non passano nell'ultrafiltrato di siero itterico, anche se l'ittero è dei più intensi (Coppo e Travia) (8).

La tensione superficiale del siero nell'ittero per ritenzione è normale, perchè i sali biliari sono adsorbiti dalle molecole proteiche, che svolgono una vera azione protettiva del valore normale della tensione superficiale del sangue (Coppo) (9) azione questa che, per una dose non eccessiva di glicocolato di sodio, interviene anche dopo l'iniezione endovenosa di sali biliari, e che Marfori ha particolarmente studiata in vitro (11).

Da tutto ciò Coppo (10) ha concluso che i sali biliari circolano nel sangue legati in via fisica alle proteine (adsorbiti) le quali svolgono perciò funzione di veicolo (Bennhold) (12).

Era quindi prevedibile che i sali biliari non passassero dal siero al liquor. Pur non ritenendo affatto il liquor un semplice ultrafiltrato di sangue — oggi si preferisce parlare di attività vitale delle cellule dei plessi — non possiamo non notare la suggestiva analogia del comportamento dei sali biliari nell'ultrafiltrazione e nella secrezione del l. c. r.

In entrambi i casi essi restano legati alle proteine del siero, e non passano oltre il filtro, nè oltre la barriera emato-encefalica.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno cercato i sali biliari nel l. c. r. di soggetti itterici, con la reaz. fosfovanillica, con risultato costantemente negativo. Questa osservazione bene si accorda con quanto è noto sulla formazione nel siero di complessi tra sali biliari e proteine, per processi di adsorbimento.

BIBLIOGRAFIA.

1) GILBERT A. e CASTAIGNE J. Comp. Ren. Soc. Biol., 52, 1900, 877.
2) CHABROL E. *Les Ictères*. Masson, Parigi, 1932.
3) GEORGI F. e FISCHER O. *Humoralpathologie der Nervenkrankheiten*, in: « Handbuch der Neurologie ». Springer, 1935, v. VII, p. 1.
4) BIEDL e KRAUS cit. da (1).
5) DISERTORI B. *Fisiologia del l. c. r.* Ed. Pozzi, 1935.
6) COPPO M. e MARFORI L. Comunicazione alla Soc. Laziale di gastroenterologia, dicembre 1936.
7) COTTET J. *Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires*. Le François, Parigi, 1935.
8) COPPO M. e TRAVIA L. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim. II, 1936, 369.
9) COPPO M. Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, 34, 1936, 17.
10) COPPO M. Boll. e Atti Accad. Med. di Roma, 62, 1936, f. 3.
11) MARFORI L. Arch. Sc. Mediche, 1937, in stampa.
12) BENNHOLD H. in « Med. Kolloidlehre », Steinkopff, Dresda, 1935, pag. 474.

II.

CLINICA TROPICALE E SUBTROPICALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal sen. prof. ALDO CASTELLANI, conte di Chisimaio

Tentativi di immunità attiva nelle infezioni sperimentali da *Castellanella gambiensis*

per i

Prof. A. CASTELLANI
Direttore.

Prof. I. JACONO
Aiuto.

Premettiamo che la nomenclatura del genere *Castellanella*, da noi seguita, è stata suggerita dallo Chalmers e modificata da Jacono.

Partendo da considerazioni sopratutto biologiche, Chalmers nel 1918 propose una nuova classifica dei tripanosomi, ammettendo vari generi (*Trypanosoma*, *Cystotrypanosoma*, *Lewisonella*, *Duttonella*, *Schizotrypanum*, ecc.) e differenziando nettamente il genere Trypanosoma dagli altri.

Jacono riprendendo lo studio dello Chalmers ha differenziato il genere *Trypanosoma* in due generi: 1° genere *Trypanosoma*, Gruby 1843 e 2° genere *Castellanella*, Chalmers 1918, emendavit Jacono 1935.

La definizione di questi due generi è la seguente:

1° genere *Trypanosoma*, Gruby 1843, emoflagellati della famiglia *Trypanosomidae* e costituiti, nelle forme adulte, da elementi ovalari e globosi (il diametro trasversale è poco più breve del diametro longitudinale) con protoplasma a struttura fibrillare, con nucleo centrale, piccolo rispetto ai diametri del parassita a cromatina diffusa, senza mai vacuoli, e caratterizzati principalmente dalla situazione del cinetonucleo immediatamente vicino e indietro al nucleo;

2° genere *Castellanella*, Chalmers 1918, emendavit Jacono 1935; emoflagellati della famiglia *Trypanosomidae* costituiti, nelle forme adulte, da elementi generalmente allungati (il diametro longitudinale è considerevolmente maggiore del diametro trasversale) con protoplasma granuloso od omogeneo, con nucleo granuloso, grande rispetto ai diametri del parassita, centrale o

spostato verso la estremità aflagellata e caratterizzati principalmente dalla situazione del cinetonucleo verso la estremità aflagellata.

FAMIGLIA TRYPANOSOMIDA

GENERI

Trypanosoma
Gruby 1843

Castellanella
Chalmers, 1918
Emendavit
Jacono 1935

Crithidia
Leger 1902

Leptomonas
Kent 1880

Leishmania
Ross 1903

Phytomonas
Donovan 1909

INVERTEBRATI
E PIANTE

Il problema immunobiologico di tutte le infezioni umane e degli animali da castellanelle è ancora allo studio e, se importanti contributi alla sua soluzione sono stati recati, non ancora si è riusciti ad avere conclusioni concordi e praticamente utili sia sulla presenza di una tossina bene definita sia sulla possibilità della produzione di una antitossina, sia nei procedimenti di immunizzazione attiva.

Molti fatti e molti dati sperimentali dimostrerebbero che si realizzano in natura condizioni organiche le quali dimostrano che, come per le altre infezioni, anche per la castellanosi vi sono esempi di immunità naturale o di immunità acquisita.

Si sa, per esempio, che i vari animali non sono congenitamente in modo eguale recettivi verso le varie castellanelle e come esistano notevoli differenze anche nel comportamento di uno stesso animale di fronte a diverse castellanelle patogene o anche ad una sola.

Oltre a questa immunità congenita, sono conosciuti casi di refrattarietà acquisita, spontanea o legata a particolari condizioni biologiche dell'ospite o in seguito ad infezione superata.

Le marmotte, per esempio, quando sono sveglie, sono facilmente suscettibili a contrarre una infezione da *Castellanella brucei*, *gambiensis* od *evansi*, mentre quando sono in letargo si mostrano verso cosiffatti parassiti refrattarie, pur senza acquistare immunità in seguito alla inoculazione.

Il *Myoxus nitela*, se entra in letargo alcuni giorni dopo che è stato infettato con la *Castellanella gambiensis*, può guarire dalla infezione.

La ragione di questi speciali fenomeni che non si riesce facilmente a conoscere, e la ipotesi, da alcuni avanzata, che si tratti dell'azione determinata dalla bassa temperatura del sangue durante il letargo, va raccolta con molta riserva, sia perchè vi sono esperienze le quali dimostrano che col passaggio attraverso il sangue degli animali a sangue freddo, le castellanelle acquistano una particolare virulenza, sia perchè le castellanelle sogliono vivere lungamente in vitro ad una temperatura di 2°; infine l'osservazione fatta da taluni che la *Castellanella blanchardi* suole sopravvivere al letargo dell'animale costituirebbe un altro argomento contro la ipotesi su accennata.

Nota è anche la immunità che presentano i cinocefali verso le infezioni da castellanelle.

Questo particolare fenomeno biologico fu da Laveran attribuito alle proprietà protettrici del siero di queste scimmie.

Le ricerche eseguite finora sulla proprietà protettiva del siero di così fatti animali non hanno, però, apportato alcuna luce sul meccanismo, secondo il quale questa immunità potrebbe essere superata, in talune speciali contingenze (Thomas et Breinl).

È bene segnalare, però, dati di fatti ormai acquisiti. Il siero dei cinocefali iniettato a topi infetti di nagana soleva, nelle mani del Laveran, determinare la diminuzione considerevole dei parassiti nel sangue circolante o la completa e definitiva scomparsa della malattia.

Vi sono, però, talune castellanelle che resistono all'azione così spiccata del siero dei cinocefali, come la *Castellanella gambiensis e congolensis*, contrariamente alla suscettibilità molto marcata che mostrano le *Castellanelle brucei, evansi e rhodesiensis*.

D'altra parte queste ultime, con speciali accorgimenti sperimentali, possono perdere tale suscettibilità e mostrarsi resistenti all'azione di così fatto siero (Mesnil, Lebeuf, Laveran).

Altro fenomeno interessante è costituito dal fatto che il siero dei cinocefali agisce *in vivo*, negli animali infettati, ma non in vitro (Laveran et Mesnil) e la sua azione non si manifesta con un meccanismo che si possa comparare a quello del gioco antigeni-anticorpi (Goebel) nè ha relazione alcuna con la fagocitosi.

Il siero, inoltre, riscaldato a 64°, perde la sua azione e non può più riacquistarla (Goebel).

Il siero agirebbe secondo un meccanismo di azione che trova riscontro in quello che si osserva con i medicamenti che agiscono solo *in vivo* (Mesnill et Nicolle), tanto più che vi sono osservazioni le quali hanno messo in evidenza come il siero possa perdere la sua azione specifica, sia in seguito a bloccaggio del sistema reticolo endoteliale, sia per alterazione della funzionalità epatica dell'animale da esperimento (Ehrlich, Rosenthal, Kleumann).

Le ricerche recenti di Peruzzi avvalorerebbero tale concezione perchè questo A. avrebbe osservato che è possibile avere un'azione distruttiva *in vitro* da parte del siero dei cinocefali verso la *Castellanella rhodesiensis* quando al complesso siero-parassita si aggiunge anche del tessuto epatico.

D'altra parte le ricerche del Peruzzi dimostrerebbero anche come l'azione

del siero è strettamente legata alle proprietà istogene ed umorali del singolo animale su cui si esperimenta.

Interessanti sono le altre ricerche finora praticate nelle castellanosi. Nel 1897 R. Koch riuscì ad attenuare la virulenza di una castellanella dei vitelli attraverso un passaggio nel ratto ed un secondo nel cane, in tale modo, che con la inoculazione successiva ai vitelli, di solito sensibilissimi, si aveva solo una lievissima infezione. Lo stesso metodo di immunizzazione adoperarono Schilling, Nocard e Martini.

Questo metodo però ha il difetto che l'immunità provocata si manifesta solo verso determinati ceppi di nagana: verso altri rimane inefficace.

Koch dice che uno dei vitelli immunizzati albergava ancora dopo sei anni castellanelle nel suo sangue, la cui presenza, però, non poteva essere dimostrata direttamente a mezzo del microscopio ma per inoculazione di sangue nel cane.

Koch temeva che con tal metodo si creassero dei focolai permanenti di infezione e rinunziò per questa ragione al metodo.

Schilling invece fa notare che talvolta si deve prelevare una quantità notevole di sangue degli animali immunizzati (2 a 20 cmc.) per avere l'infezione dei ratti e dei cani.

Per l'effetto immunizzante è essenziale sopratutto il ceppo che si adopera come antigene.

Le differenze nella virulenza dei ceppi *nagana* non è dipendente solamente dalle zone dove suole riscontrarsi e dall'animale che infesta.

Animali dello stesso gruppo tenuti apparentemente sotto condizioni assolutamente uguali albergano parassiti in gradi del tutto diversi per ciò che riguarda la virulenza (Koch, Martini).

Non *è* possibile di attenuare tutti i diversi ceppi nello stesso modo.

Gli studi di Martini hanno dimostrato che, esaminando la virulenza e la qualità antigene di un ceppo *nagana*, questo si lasciava attenuare attraverso il passaggio in topi bianchi in tal modo che asini inoculati, fino a 7 a 8 mesi dopo la inoculazione, si dimostravano apparentemente sani, benchè si riscontrassero ancora anticorpi specifici.

Una attenuazione molto meno forte mostrano i parassiti passati attraverso topi grigi e ratti grigi e bianchi.

Anticorpi specifici potevano essere dimostrati anche in vitelli inoculati con parassiti passati attraverso passaggi asino-cavallo o cavallo-ratto-cane.

Per l'applicazione pratica di questo metodo è importante che si ha sempre un aumento della virulenza attraverso il passaggio prolungato per un animale, cioè passaggi ripetuti, sempre nel topo bianco, aumentano la virulenza verso il topo bianco fino ad un valore massimale che si mantiene poi costante (virus fixe).

La dimostrazione di anticorpi (formazione di anticorpi) nel decorso di una infezione è stato eseguito in varie malattie, probabilmente la prima volta da Rabinowitsch e Kempner nell'infezione del ratto.

Se nel sangue di ratti, artificialmente infetti, non sono più dimostrabili microscopicamente le castellanelle, non si può più ottenere una superinfezione.

Per la *Castellanella brucei*, Laveran e Mesnil potevano dimostrare che,

nel sangue dell'animale preparato, si hanno sostanze protettive le quali, somministrate insieme alla castellanella ai topi, proteggono tali animali dall'infezione.

Sul fatto che nel decorso delle infezioni da castellanella si ha negli animali la comparsa di anticorpi e che tali animali sono protetti da superinfezioni, il Laveran basa un sistema di separazione dei vari stipiti di castellanelle. Esempio:

una pecora la quale fu iniettata l'8 marzo 1906 con una castellanella trovata dal Pecaud nei cavalli, asini e vitelli nel Sudan e denominata dal Laveran « tripanosoma pecaudi », fu portata a Parigi. Il suo sangue era capace di infettare cavie e topi. Il 16 luglio e 3 agosto 1936 il sangue non è più infettante (cane 30 cmc. di sangue). L'8 settembre la pecora viene inoculata col suo proprio virus il quale fu intanto coltivato in cavie; nessuna infezione. Questa reinoculazione, però, non dimostra che la pecora era veramente immune, poichè ci è noto dagli esperimenti del Martini e più recentemente da esperimenti del Mesnil con la *Castellanella gambiensis* che possono già bastare pochi passaggi attraverso animali, nei quali non si ha una infezione spontanea, per alterare notevolmente la patogenità delle castellanelle.

Passaggi fatti per 4 mesi nella cavia la quale è già straordinariamente resistente contro la castellanella della pecora, possono diminuire la virulenza di tale germe notevolmente.

Da questo e da altri esperimenti simili il Laveran conclude, che le *Castellanelle pecaudi* e *dimorphon* siano due specie del tutto diverse l'una dall'altra.

A mezzo di questo metodo egli ha elencato tutta una serie di nuove castellanelle e dichiarato altre come identiche.

Braun e Teichmann trovarono stipiti di *Castellanella brucei* che prendevano in Africa da animali diversi infettatisi spontaneamente e che non erano identici affatto in ciò che riguarda le loro qualità antigene.

Il Kroò ha dimostrato che stipiti dell'Istituto Koch a Berlino, dell'Istituto per terapia sperimentale a Frankoforte e dell'Istituto Pasteur a Parigi, tutti e tre considerati come *Castellanella brucei*, si comportano in modo diverso nelle loro qualità immunitarie.

Precipitine. — Il Mayer ha potuto estrarre da *Castellanelle nagana*, per una digestione durante tre giorni con tripsina, un estratto del parassita il quale filtrato è mescolato col siero di una cane infetto da *nagana* dà precipitazione di grossi fiocchi friabili.

Questa reazione non si ha se si prende il siero di un cane infetto con castellanella equina.

La reazione era dunque specifica

Alcuni autori hanno ripetuto questi esperimenti ma non hanno potuto confermare i risultati di Mayer.

Questa via per ottenere una differenziazione dei vari stipiti di castellanelle non è stata fin ora più seguita.

Agglomerazione. — Laveran e Mesnil hanno osservato dapprima nella *Castellanella lewisi* e più tardi anche in altre castellanelle un'agglomerazione.

I flagellati si mettono l'uno vicino all'altro con la loro estremità posteriore e formano così configurazioni stelliformi nelle quali i singoli individui sono vivamente mobili.

Questo fenomeno si manifesta se si lascia stare per un certo tempo il sangue di un animale infetto; specialmente però se si aggiunge sangue del cavallo, del maiale, della pecora o della capra.

L'aggiunta di siero umano o del ratto è inefficace. L'agglomerazione di solito è specifica.

Attaccamento. — Se si mescola sangue contenente castellanelle con leucociti di un animale infetto dello stesso stipite, si può osservare come i parassiti colla loro estremità posteriore si fissano al leucocita. La reazione non è specifica.

Tripanolisi. — Miscuglio fra castellanelle e siero degli stessi animali infetti dalla stessa castellanella.

Talvolta si ha lisi; non specifica. Tutti gli anticorpi sono specifici per il genere *Castellanella* ma non per le specie. L'antigeno si trova nel corpo della castellanella.

Sono stati fatti in altro senso molti tentativi di immunità attiva, seguendo metodi diversi.

I) Gli antigeni da inoculare per la determinazione di un eventuale stato immunitario attivo erano costituiti da castellanelle associate a temperatura ambiente ed emulsionate in soluzione clorosodica normale (Braun e Teichmann, Aoki e Kodama, Laveran).

Tutte le prove immunizzanti praticate non hanno determinato alcun risultato pratico positivo.

II) Altri esperimentatori si sonoserviti, come antigeni, di castellanelle uccise con tartaro emetico (Schilling, Laveran). I risultati sono stati contradittori ma sostanzialmente uguali ai precedenti.

III) Rondoni e Goretti hanno adoperato, nelle loro esperienze di immunizzazione attiva, castellanelle trattate con soluzioni diluite di salvarsan. Le dosi di neosalvarsan erano adoperate a dosi che non ammazzavano i parassiti ma li rendevano incapaci di dare l'infezione. Questo metodo avrebbe dato agli AA. su detti risultati incoraggianti.

IV) Infine, un quarto metodo è stato seguito da Novy, Perkins e Chambers ed è costituito dall'impiego come antigene di coltura di castellanelle attenuate da numerosi trapianti in serie e incapaci di dare l'infezione. Anche questo metodo non si è dimostrato praticamente efficace.

Riprendendo in esame la questione della immunità attiva noi abbiamo adoperato nelle nostre indagini quattro differenti metodi di allestimento degli antigeni.

I) Tessuti di cavie infette da *Castellanella gambiensis.*

La *Castellanella gambiensis* è stata isolata da un caso di malattia del sonno proveniente dal Congo francese.

I tessuti prescelti sono stati: il fegato e la milza che venivano finemente tagliati e triturati con polvere di quarzo: alla magma così fatta veniva aggiunta soluzione clorosodica normale contenente il 0,50 per cento di fenolo, in proporzione di 1 o 2 rispetto al peso degli organi freschi.

Dopo 24 ore di ghiacciaia a 0° si decantava e si filtrava per carta da filtro sterile e sterilmente.

Tale filtrato veniva adoperato a dose di 1/2 cmc. e 1 cmc. ogni 4 o 5 giorni per via sottocutanea, per tentare la immunizzazione delle cavie.

In genere si riusciva a preparare un filtrato che a dose di 2 cmc. per ogni 100 gr. di peso di cavia determinava negli animali fenomeni tossici rappresentati da ipertermia, anoressia, pelo arruffato e a volte fenomeni paralitici fugacissimi.

Dopo 4 o 5 iniezioni si inoculavano col rispettivo controllo, e, tenendo presente il peso degli animali, per via sottocutanea, le cavie con 0,05 cmc., relativamente a 250 gr. di peso di animale, di sangue di cavia, ricco di castellanelle. I risultati si possono leggere nella tabella seguente:

TABELLA I.

	1a iniezione	Dopo 4 giorni 2a iniez.	Dopo 5 giorni 2a iniez.	Dopo 8 giorni 3a iniez.	Dopo 10 giorni 3a iniez.	Dopo 12 giorni 4a iniez.	Dopo 15 giorni 4a iniez.	Dopo 16 giorni 5a iniez.	Dopo 20 giorni 5a iniez.	Inoculazione di 0,05 cmc. di sangue ricco in castellanelle
I Cavia Peso 250 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	Muore al 10° giorno dalla inoculazione
II Cavia Peso 280 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	1 cc	—	1 cc.	Muore al 9° giorno dalla inoculazione
III Cavia Peso 280 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	Muore al 7° giorno dalla inoculazione
IV Cavia Peso 260 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	$\frac{1}{2}$ cc.	—	—	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	Muore all'8° giorno dalla inoculazione
Cavia controllo Peso 280 g.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Muore all'8° giorno dalla inoculazione

Sostanzialmente non si nota alcuna differenza fra le cavie trattate ed il controllo, se si eccettui una prolungata resistenza delle cavie trattate all'infezione.

II) Una seconda serie di esperimenti è stata eseguita adoperando organi di cavie infette (fegato, milza) essicati a temperatura ambiente e in essicatore al cloruro di calcio, finemente triturati con soluzione clorosodica normale contenente 0,5 % di fenolo, in proporzione di 1 a 5 rispetto al peso degli organi essicati (Organi p. 1., soluzione fenicale p. 5).

Dopo 24 ore di ghiacciaia si filtrava per filtro sterile di carta e sterilmente.

Tale preparato in dose di 1 cmc. per cento grammi di peso animale, soleva per via endovenosa determinare nella cavia fenomeni tossici (ipertermia, anoressia, pelo arruffato) e qualche volta morte.

Sono stati fatti tentativi d'immunizzazione con la tecnica precedente.

I risultati si possono leggere nella tabella seguente:

TABELLA II.

	1a iniezione	Dopo 4 giorni 2a iniez.	Dopo 5 giorni 2a iniez.	Dopo 8 giorni 3a iniez.	Dopo 10 giorni 3a iniez.	Dopo 12 giorni 4a iniez.	Dopo 15 giorni 4a iniez.	Dopo 16 giorni 5a iniez.	Dopo 20 giorni 5a iniez.	Al 30° giorno inoculazione di 0,05 cmc. di sangue ricco in castellanelle
I Cavia Peso 280 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	—	—	Muore dopo 9 giorni
II Cavia Peso 300 g.	1 cc.	1 cc.	—	—	1 cc.	—	1 cc.	—	—	Muore dopo 12 giorni
III Cavia Peso 295 g.	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	—	Muore dopo 10 giorni
IV Cavia Peso 250 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	1 cc.	—	—	Muore dopo 20 giorni
V Cavia. Peso 290 g	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	Muore dopo 15 giorni
VI Cavia Peso 250 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	—	Muore dopo 25 giorni
VII Cavia Peso 250 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	Muore dopo 12 giorni
VIII Cavia Peso 280 g.	1 cc.	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	Muore dopo 9 giorni
Cavia controllo Peso 285 g.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Muore dopo 8 giorni

Anche con questo metodo sostanzialmente non si sono ottenuti risultati diversi da quelli del precedente esperimento.

III) Un terzo metodo ci è stato possibile applicare in base alla osservazione fatta con la bile, che, anche a diluizioni minime, lisizza, completamente le castellanelle.

Se si fa venire a contatto con una goccia di sangue di cavia o di altro animale, ricco di castellanelle, una goccia di bile omologa o eterologa pura o diluita 1 a 20 in soluzione clorosodica normale, si osserva che non solo molti globuli rossi rapidamente si dissolvono, ma anche i parassiti subiscono dapprima un rigonfiamento del protoplasma, che poi si lisizza insieme al nucleo, al blefaroblasto ed al flagello.

Partendo da questa osservazione ci è sembrato utile allestire un antigene adoperando sangue di cavia ricchissimo in parassiti, diluito con bile di cavia nella proporzione di 0,05 su 20.

L'antigene veniva preparato volta per volta adoperando 4 cmc. di sangue di cavia ricco in castellanelle con 0,01 cmc. di bile di cavia sterile.

Si otteneva dopo mezz'ora un liquido rosso rubino trasparente che non conteneva più parassiti.

Per determinare fenomeni tossici nelle cavie con questo antigene, bisognava adoperare forti dosi da 4 a 10 cmc., per ogni 100 gr. di peso dell'animale. Abitualmente 10 cmc. determinavano la morte dell'animale.

TABELLA III.

	1a inoculaz.	2a inoculaz. dopo 4 giorni	2a inoculaz. dopo 8 giorni	3a inoculaz. dopo 8 giorni	3a inoculaz. dopo 10 giorni	4a inoculaz. dopo 12 giorni	4a inoculaz. dopo 15 giorni	5a inoculaz. dopo 16 giorni	5a inoculaz. dopo 20 giorni	0,05 cmc. di sangue ricco di castellanelle	Comparsa dei parassiti in circolo
I Cavia Peso 275 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	Morta dopo 8 giorni	Al 4° giorno
II Cavia	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	Morta dopo 10 giorni	Al 7° giorno
III Cavia Peso 260 g.	1 cc.	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	Vissuta	Non mai osservati i parassiti
IV Cavia Peso 210 g.	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	Vissuta	Non comparsi i parassiti
V Cavia Peso 280 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	—	$\frac{1}{2}$ cc.	Morta dopo 26 giorni	Al 18° giorno
VI Cavia Peso 285 g.	1 cc.	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	1 cc.	—	Morta dopo 22 giorni	Al 16° giorno
Cavia controllo Peso 285 g.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Morta dopo 8 giorni	Al 2° giorno

Con questo liquido si tentava la immunizzazione a un lotto di cavie, praticando le iniezioni per via sottocutanea con dosi e in tempi che sono indicati nella Tab. 3.

Ogni qualvolta si praticava la iniezione, si allestiva un nuovo vaccino nell'identico modo, avendo cura di prelevare alla cavia il sangue dopo 4 giorni dalla inoculazione, quando più ricco era il sangue in parassiti.

Le cavie così trattate venivano poi inoculate ciascuna con 0,05 di sangue di cavia ricco in castellanelle di recente prelevato ad un animale infetto.

I risultati si possono leggere nella tabella III.

Risulta dal complesso di questi esperimenti come la inoculazione di castellanelle disciolte in bile esercita un potere antigene discreto nelle cavie con il procedimento da noi seguito.

Pur non avendo potuto ottenere un'immunità attiva completa si è riusciti a rendere in generale meno tumultuosa la infezione e si è aumentato discretamente il potere difensivo dell'animale.

IV) Già nostre precedenti ricerche avevano dimostrato che dopo 48 ore di permanenza in ghiacciaia il sangue defibrinato di cavia, ricco di castellanelle, se inoculato ad altre cavie, non determinava l'infezione.

Partendo da questi dati sperimentali una nuova serie di esperienze venne fatta adoperando come antigene sangue defibrinato di cavia ricco in castellanelle e conservato per tre giorni in ghiacciaia.

Sei cavie vennero sottoposte ad iniezioni, ogni quattro giorni, di 1 cmc. di tale sangue, in cui si dimostrava ancora discreta la presenza di parassiti degenerati o in via di degenerazione.

Dopo sei iniezioni si inocularono ad ogni cavia, così trattata, 0,05 di sangue di cavia ricco in castellanelle di recente prelevato dall'animale infetto.

TABELLA IV.

	1ª iniezione	2ª iniezione	3ª iniezione	4ª iniezione	Iniezione di ceppo virulento	Osservazione di parassiti in circolo	Esito
I Cavia Peso 315 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	1 cc.	2 cc.	2 cc.	30 giorni dopo la 1ª in. 0,05	Tra il 12° e il 20° giorno	Morta dopo 22 giorni
II Cavia Peso 290 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	1 cc.	2 cc.	2 cc.	0,05 cc.	Al 9° giorno	Morta dopo 12 giorni
III Cavia Peso 305 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	1 cc.	2 cc.	2 cc.	0,05 cc.	Non mai osservati	Vissuta
IV Cavia Peso 280 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	1 cc.	2 cc.	2 cc.	0,05 cc.	Non mai osservati	Vissuta
V Cavia Peso 280 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	1 cc.	2 cc.	2 cc.	0,05 cc.	Osservato tra il 18° e il 20° giorno	Muore al 23°
VI Cavia Peso 295 g.	$\frac{1}{2}$ cc.	1 cc.	2 cc.	2 cc.	0,05 cc.	Non mai osservati	Muore dopo 30 giorni

I risultati si possono leggere nella tabella IV.

Questo metodo come il precedente ci sembra degno di essere segnalato sebbene vada ulteriormente esperimentato e migliorato, inquantochè con esso si osserva effettivamente una evidente resistenza dell'animale di fronte all'infezione.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno eseguito vari tentativi di immunità attiva nelle infezioni sperimentali da *Castellanella gambiensis*. Essi hanno trovato che si può aumentare il potere difensivo delle cavie verso le castellanelle adoperando come antigeno o sangue ricco in castellanelle trattato con piccole quantità di bile o sangue defibrinato omologo ricco di cadaveri e prodotti di autolisi delle castellanelle.

BIBLIOGRAFIA.

Castellani e Chalmers. Manual of Trop. Med., Londra, 1919.
Goebel. Annales Inst. Past., 1907.
Jacoby. Zeitschrift. f. Immun.- Forsch., 1909.
Jacono. *Una nuova classifica dei tripanosomi*. Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1935.
Lustig e Rondoni. *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*. Vallardi, 1929.
Laveran et Mesnil. *Trypanosomes et trypanosomiases*. Paris, 1912.
Laveran. C. R. Acad. d. Sciences, 1902-3-4.
Mesnil et Lebeuf. C. R. Soc. de Biologie, 1910.
Thomas et Breinl. Liverpool School of Trop. Med., Mem. XVI, 1905.

III.

Istituto di patologia speciale medica e metodologia clinica
della R. Università di Modena
Direttore: Prof. Alessandro Dalla Volta.

Sulla sindrome alterna bulbare retro-olivare. (*)
(Sindrome di Wallenberg).

Dott. Domenico Mircoli, aiuto incaricato.

Fino dagli ultimi anni del secolo scorso Wallenberg identificò la sindrome dovuta ad occlusione di uno dei più importanti rami arteriosi del bulbo: l'arteria cerebellare inferiore posteriore.

Il complesso sintomatico che l'Autore pose in rilievo nel suo paziente, era fondamentalmente il seguente: tendenza a cadere durante la stazione eretta e a deviare durante il cammino verso il lato del focolaio; atassia delle estremità, paresi del palato molle e della corda vocale, e turbe della sensibilità a tipo siringomielico, cioè prevalentemente termica e dolorifica, nel territorio della prima ed in parte della seconda branca del trigemino dello stesso lato della lesione; assenza del riflesso congiuntivale e corneale omolaterale, e turbe della sensibilità termica e dolorifica della metà controlaterale del tronco e degli arti corrispondenti. La forza bruta degli arti era normale;

(*) L'argomento è stato oggetto di Comunicazione dinanzi alla Società Medico Chirurgica di Modena (con presentazione del paziente) nella seduta del 7 luglio 1936.

assenti erano i riflessi addominali. Dopo sei anni l'Autore potè controllare al tavolo anatomico la lesione responsabile del quadro, constatando la chiusura trombotica dell'arteria cerebellare inferiore sinistra. L'Autore ebbe però il merito di porre la diagnosi precisa giovandosi di precedenti osservazioni di Wernicke e Senator e di uno studio del Duret sulla distribuzione delle arterie nutritizie del bulbo, che portò a conoscere l'esistenza di due distretti vascolari ben definiti: uno laterale alle dipendenze dell'arteria cerebellare inferiore posteriore e l'altro mediale irrorato dalla spinale anteriore. Il territorio di distribuzione del primo vaso comprendeva tutta la parte laterale del bulbo, dall'incrociamento delle piramidi fino al limite orale dell'oliva inferiore, per cui in presenza di una lesione terminante al disotto del limite caudale del ponte, Wallenberg concludeva per una chiusura dell'arteria cerebellare inferiore posteriore. Codesto territorio veniva delimitato lateralmente dalla periferia del bulbo, medialmente dal nucleo dell'ipoglosso, dorsalmente dalla sostanza grigia del pavimento del IV ventricolo, ventralmente dalla lamina dell'oliva inferiore. Accanto al « complesso laterale » determinato dalla chiusura dell'arteria vertebrale al punto di distacco della cerebellare inferiore, esisteva, secondo il Marburg, il complesso mediale, dovuto alla chiusura della vertebrale, anteriormente al punto di origine della cerebellare, in corrispondenza cioè della spinale anteriore. Per esso le parti del bulbo lese sarebbero la piramide, il nucleo e le fibre radicolari dell'ipoglosso, il nastro di Reil mediale e la formazione reticolare bianca.

Un anno dopo la descrizione del Wallenberg, Babinski e Nageotte sulla scorta di tre casi dei quali soltanto uno fu potuto studiare dal lato anatomo-patologico, isolarono una nuova sindrome, o meglio un'associazione di sindromi, i cui tratti essenziali erano: vertigine, emianestesia del viso, lateropulsione e miosi bulbare, con emianestesia ed emiplegia crociate. Alla sezione rinvennero quattro focolai primitivi, dei quali il più importante era indovato nella metà superiore del bulbo, il secondo più ristretto si estendeva dalla porzione media alla porzione superiore dell'oliva; degli altri due l'uno colpiva la parte del nastro di Reil rispettata dal primo focolaio, l'altro ledeva il fascio piramidale. Gli autori riconoscevano trattarsi, più che di una vera sindrome, di associazioni di sindromi, senza dubbio dipendenti da alterazioni vascolari. E per quanto essi nella prima comunicazione non abbiano dato notizie precise circa il vaso leso, la sindrome in parola fu descritta in seguito da numerosi autori come dovuta a lesione dell'arteria cerebellare inferiore posteriore. Si vennero in tal modo a designare con lo stesso nome di sindrome « dell'arteria cerebellare inferiore posteriore » due complessi sintomatici che per quanto simili, non erano assolutamente identici tra loro. Si aggiunga poi che mentre alcuni autori (Duret, Wallenberg, Marburg, Wernicke, Senator, Duhot) ritenevano che il territorio della cerebellare inferiore posteriore arrivasse in basso fino a livello dell'incrociamento delle piramidi, od all'estremità inferiore del nucleo ambiguo, altri invece (Baudouin e Schaeffer, Pierre Marie e Foix) ammettevano nei casi di sindrome di Babinski-Nageotte da loro descritti che la lesione risiedesse alla parte superiore del bulbo od all'istmo bulbo-protuberanziale. Questo fatto aggiunto all'altro che le denominazioni di sindrome di Wallenberg, sindrome di Babinski-Nageotte, sindrome laterale del bulbo, sindrome dell'arteria cerebellare inferiore posteriore, venivano dai diversi autori (Wallenberg, Lehermitte, Descomps e Quercy, Duhot, Goldstein, Baumm, Conti) usate indiffe-

rentemente per designare complessi sintomatici simili, ma non identici, faceva sì che questi stessi complessi venissero a confondersi l'uno con l'altro.

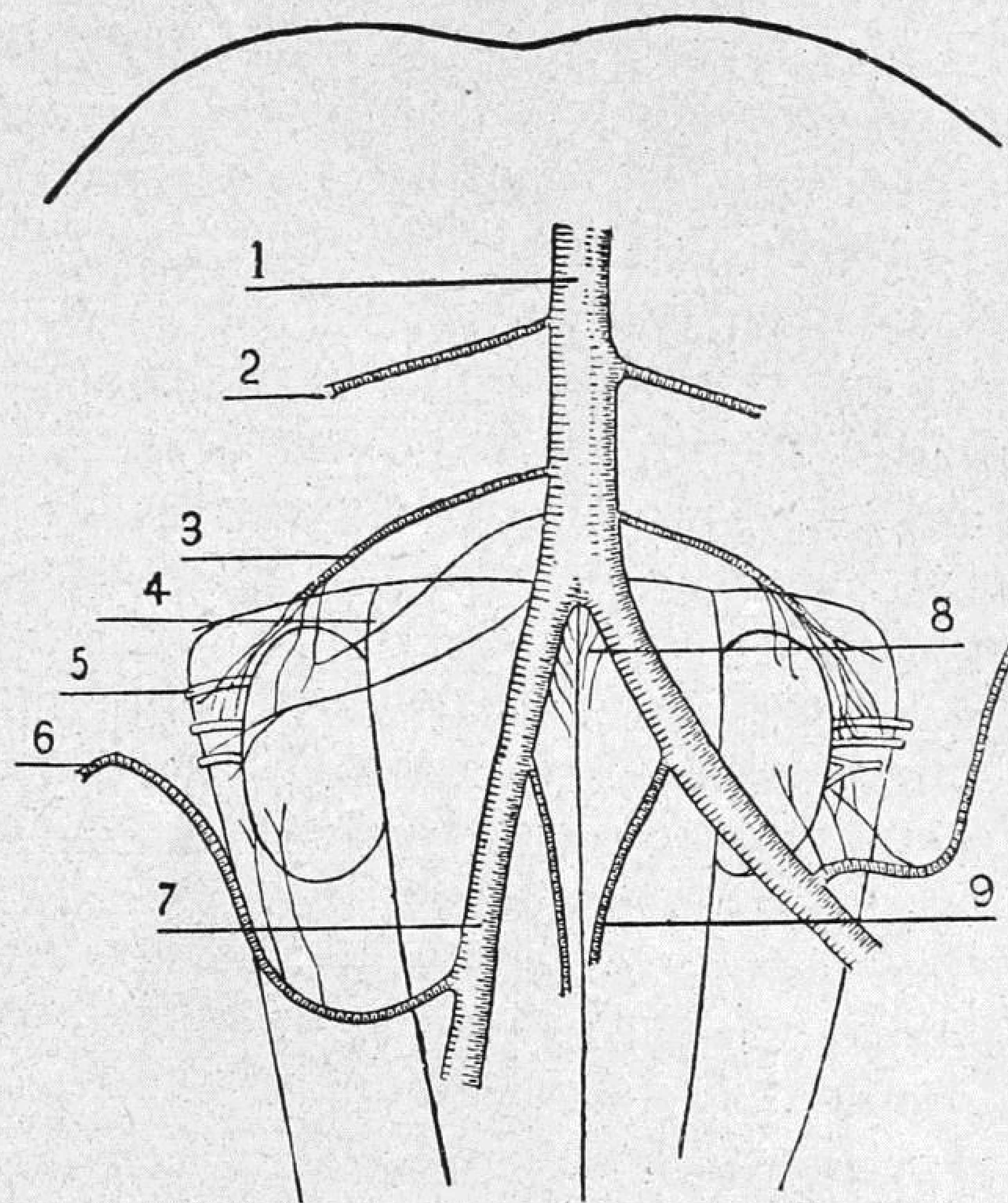


Fig. 1. — Irrigazione del bulbo. — 1) tronco basilare; 2) arteria cerebellare media; 3) arteria della fossetta laterale del bulbo; 4) arteria accessoria; 5) nervi misti; 6) arteria cerebellare inferiore; 7) arteria vertebrale; 8) peduncolo del solco mediano; 9) arteria spinale anteriore (da Foix, Hillemand e Schalit).

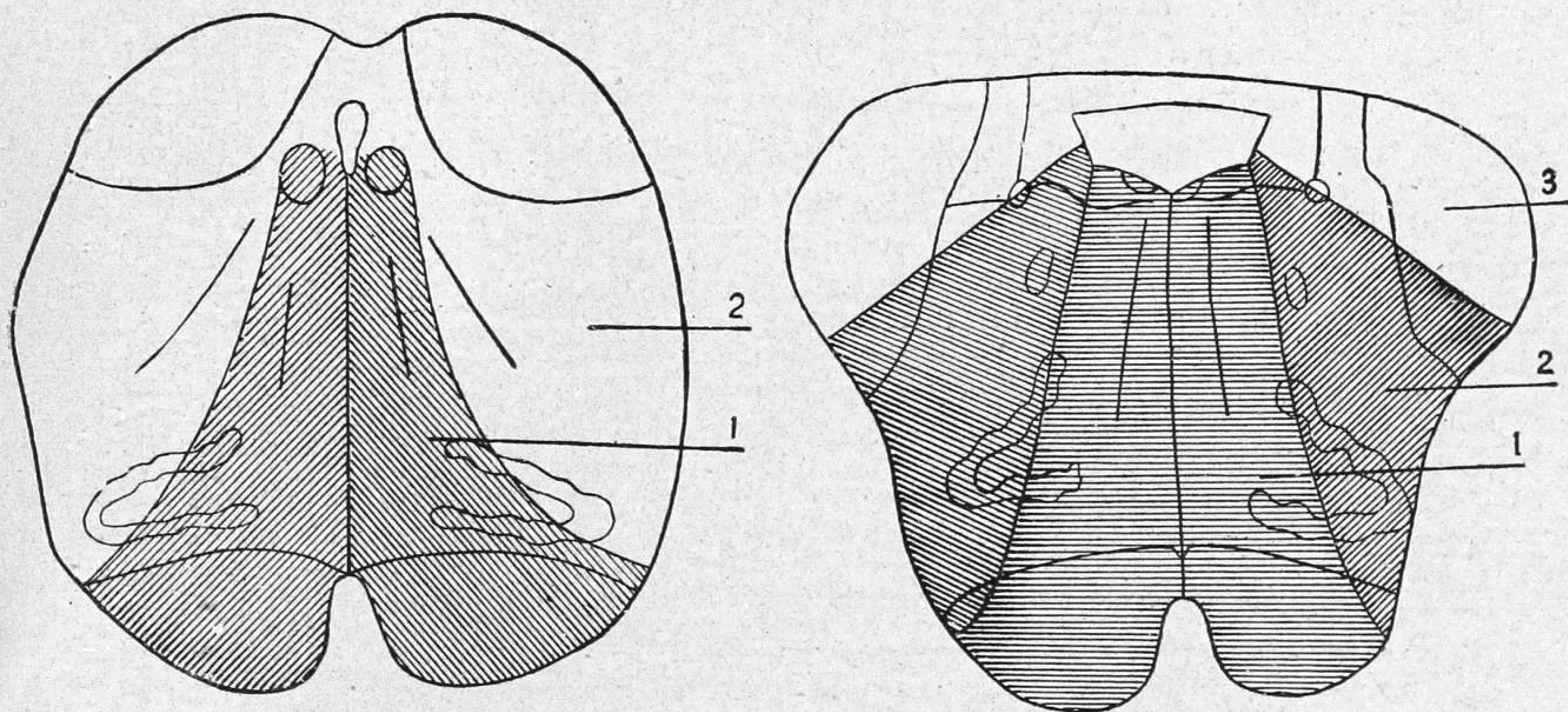


Fig. 2. — I territori arteriosi del bulbo inferiore. — 1) territorio paramediano (arterie spinali anteriori); 2) territorio postero-laterale (arteria cerebellare inferiore) (da Foix, Hillemand e Schalit).

Fig. 3. — I territori arteriosi del bulbo superiore. — 1) territorio paramediano; 2) territorio laterale (arteria della fossetta laterale del bulbo); 3) territorio posteriore, corpo restiforme (arteria cerebellare inferiore) (da Foix, Hillemand e Schalit).

Se ciò trovava la sua giustificazione in parte nel fatto che da un lato le variazioni individuali nella distribuzione dei territori arteriosi sono notevoli, e che d'altra parte non sempre tutto il tronco arterioso, ma solo qualche suo

ramo viene occluso, la spiegazione più convincente di tali differenze ci veniva data dalla descrizione che alcuni autori francesi (Foix, Hillemand e Schalit) dettero, in epoca piuttosto recente, della irrigazione del bulbo. Premesso che rispetto alla distribuzione dei vasi l'oblongata deve essere divisa in un segmento superiore ed in uno inferiore (v. figg. 2-3), tali autori distinguono tre distretti vascolari nel primo e due nel secondo segmento.

Lungo la linea mediana dell'oblongata corrono in direzione antero-posteriore le arterie paramediane con un decorso pressochè orizzontale; esse si estendono dalla faccia anteriore del bulbo dove nascono (le superiori traggono origine dalla parte terminale delle due vertebrali, e dall'origine del tronco basilare, le inferiori si distaccano dalle spinali anteriori le quali provengono a loro volta dalle vertebrali) fino al pavimento del IV ventricolo. Il territorio di irrorazione di questi vasi comprende il fascio piramidale, la sostanza reticolata inter-olivare, la via sensitiva mediana (nastro di Reil) ed il nucleo motore del dodicesimo paio. Lateralmente a questo territorio si hanno nel bulbo superiore, le arterie circonferenziali corte. Tra queste il vaso più importante è dato da un tronco il quale, originato dalla basilare, si dirige in basso ed all'infuori, e, giunto a livello del solco bulbo-protuberanziale, si getta nella fossetta situata alla parte superiore della faccia laterale del bulbo (fossetta laterale del bulbo). Tale arteria, detta « arteria della fossetta laterale del bulbo » (v. fig. 1), termina dividendosi in quattro o cinque piccoli rami a livello della parte superiore della superficie laterale dell'oblongata. Subito al disotto di essa si trova nel 75 % dei casi circa, una seconda arteriola, la cui origine non è costante potendosi indifferentemente originare dalla vertebrale, dalla basilare, o anche dalla cerebellare media. Questo ramo accessorio irrora, quando esiste, la superficie laterale del bulbo situata subito al disotto del territorio di distribuzione dell'arteria della fossetta laterale. Pertanto le formazioni irrorate dalle arterie circonferenziali corte (arteria della fossetta laterale e sua accessoria) sono: la parte laterale dell'oliva, il fascio di Gowers, la parte laterale del nastro di Reil (via sensitiva termica e dolorifica), l'origine apparente dei nervi misti, il fascio cerebellare diretto e le parti anteriori del corpo restiforme.

Alla parte inferiore del bulbo (regione del colletto), la irrorazione della faccia laterale è fornita, per la massima parte, da rami che si distaccano dall'arteria cerebellare inferiore posteriore (arteria circonferenziale lunga del bulbo) al momento in cui essa incrocia la faccia laterale del midollo allungato, prima di passare alla superficie inferiore dell'emisfero cerebellare corrispondente. Alla nutrizione di questa stessa parte del bulbo provvedono anche delle piccole arterie le quali provengono direttamente dalla vertebrale. È sempre da tener presente, onde poter comprendere tutte le differenze presentate dalle sindromi descritte dai diversi autori, che le variazioni individuali nella distribuzione dei vasi arteriosi del bulbo sono notevoli. Così, ad esempio, quando manca l'arteria accessoria della fossetta laterale, l'irrigazione della parte laterale del bulbo è fatta, superiormente dall'arteria della fossetta laterale, ed inferiormente dalla cerebellare inferiore. Normalmente poi, tra il territorio laterale superiore ed inferiore si trova un terzo territorio irrorato da una o due piccole arterie nate dal tronco basilare e dalla vertebrale. Esse possono concorrere in parte alla irrigazione della fossetta laterale. Non raramente infine dall'arteria cerebellare inferiore partono dei rami i quali oltre a provvedere alla nutrizione della parte inferiore della faccia laterale del

bulbo, si dirigono con decorso ascendente verso la fossetta laterale e terminano anastomizzandosi con rami dell'arteria della fossetta laterale. La faccia posteriore del corpo restiforme è irrigata da un ramo (arteria del corpo restiforme) che staccatosi dalla cerebellare inferiore al momento in cui essa abbandona il bulbo per passare sulla faccia inferiore del lobo cerebellare dello stesso lato, si dirige lungo il corpo restiforme. Alla parte postero-inferiore del bulbo arriva anche qualche piccolo ramo staccatosi direttamente dalla vertebrale. Tale territorio postero-laterale provvede all'irrigazione della parte principale del corpo restiforme, e della porzione adiacente del pavimento del IV ventricolo. Il quale ultimo è nutrito nella sua parte mediana dalle arterie che staccatesi dalla vertebrale, dalla basilare e dalle spinali anteriori attraversano il bulbo per tutto il suo spessore, e giungono fino al pavimento del quarto ventricolo. Quindi sempre seguendo la descrizione di Foix, Hillemand e Schalit alla parte superiore del midollo allungato i distretti vascolari sono tre: medialmente si ha il territorio delle paramediane, lateralmente quello dell'arteria della fossetta laterale del bulbo, posteriormente quello della cerebellare inferiore. Inferiormente invece, a livello della regione del colletto del bulbo, i territori vascolari sono soltanto due: alla parte mediale trovasi quello delle paramediane, e lateralmente il territorio della cerebellare inferiore posteriore.

Veniva così a cadere lo schema di irrorazione del bulbo dettato dal Duret negli ultimi anni del secolo scorso, il quale ammetteva che le arterie, sia delle parti laterali, che della faccia posteriore del bulbo fossero alle dipendenze della cerebellare inferiore posteriore.

Una disposizione dei vasi nel bulbo quale è quella sopra descritta, spiega il modo di comportarsi delle diverse forme di sensibilità nelle lesioni a focolaio del midollo allungato. Contrariamente a quello che in passato credevano numerosi autori quando affermavano che l'unica forma possibile di dissociazione, nelle lesioni del bulbo fosse quella del tipo siringomielico, si deve oggi ammettere che siano possibili alterazioni della sensibilità, sia del tipo siringomielico, che del tipo inverso, con lesione della sensibilità tattile e profonda, sia infine di tutte le varie specie di sensibilità a seconda del punto vascolare colpito (Dejerine e Quercy). Se è leso il territorio dell'arteria spinale anteriore sarà colpita la formazione reticolare bianca inter-olivare ed il nastro di Reil mediano, con conseguente alterazione della sensibilità tattile e profonda. Se invece è leso il territorio laterale (arteria cerebellare inferiore ed arteria della fossetta laterale del bulbo) sarà colpita soltanto la formazione reticolare grigia con le fibre termiche e dolorifiche che l'attraversano, con conseguente alterazione della sensibilità di tipo siringomielico. Quando invece per una trombosi della vertebrale sarà alterato, sia il territorio di distribuzione della spinale anteriore, che quello della cerebellare inferiore posteriore (in quei casi nei quali essa risale in alto con le sue branche fino al territorio dell'arteria della fossetta laterale) saranno soppresse tutte le forme di sensibilità.

Circa la irrorazione dei nuclei del bulbo si vede che essa è mantenuta dalle arterie mediane o dei nuclei, distinte in rami bulbari sotto-protuberanziali e protuberanziali. Le prime si originano dalle spinali anteriori le quali si distaccano di solito dalle vertebrali in immediata vicinanza del tronco basilare. Le arterie sotto-protuberanziali si originano dalla parte della basilare prossima alla biforcazione inferiore. Sia le une che le altre, si distaccano dai

rami di origine in senso perpendicolare e si dirigono verso il pavimento del quarto ventricolo divenendo sempre più corte e sottili a mano a mano che si avvicinano all'incrocio delle piramidi. Le branche bulbari derivate dalla spinale anteriore nutrono i nuclei dello spinale, ipoglosso e facciale inferiore. Le sottoprotuberanziali irrorano i nuclei del pneumogastrico, glosso faringeo ed acustico. Oltre a questi rami arteriosi, che sono i più importanti, tali nuclei ricevono altri vasi a mezzo dei rami ascendenti delle arterie radicolari, le quali derivano alla lor volta o dalla basilare o dalla vertebrale. In sostanza i nuclei bulbari vengono irrorati o dalla basilare o dalla vertebrale, sia direttamente, che a mezzo della spinale anteriore.

Data quindi una simile disposizione dei vasi nella parte bianca e nelle formazioni grigie del bulbo, ci si può render conto in numerosi casi, dei caratteri diversi presentati dalle diverse sindromi bulbari.

E precisamente ritornando, dopo tale digressione, resasi necessaria per una perfetta comprensione delle particolarità delle diverse sindromi bulbari, alla sindrome di Wallenberg ed a quella di Babinski-Nageotte, si vede che esse riconoscono una patogenesi diversa. Mentre dagli autori meno recenti venivano riferite ad una genesi unica, cioè ad una lesione dell'arteria cerebellare posteriore inferiore, lo studio critico fatto da Marinesco e Draganescu prima, da Foix, Hillemand e Schalit poi, sembra avere dimostrato che nella maggior parte dei casi descritti sotto il nome di sindrome di Wallenberg, la cerebellare inferiore era indenne mentre si aveva una lesione in corrispondenza del territorio di distribuzione dell'arteria della fossetta laterale del bulbo. Quindi le formazioni laterali del bulbo situate a livello della parte superiore dell'organo ed irrorate da quella branca del tronco basilare, nota sotto il nome di arteria della fossetta laterale, sarebbero responsabili della sindrome di Wallenberg.

Quanto alla sindrome di Babinski-Nageotte invece, sembra che essa debba essere riferita ad un rammollimento disseminato del bulbo, dovuto più che ad alterazione dell'arteria cerebellare inferiore posteriore, ad ostruzione della vertebrale ed a disturbi di circolo anche nel territorio della spinale anteriore. In tal senso parla anche il caso descritto da Ardin Derteil, Derieu, ed Azoulay sotto il nome di sindrome emibulbare retro-olivare destra. Essi la ritennero come dovuta a lesione dell'arteria cerebellare inferiore e posteriore e posero in vita tale diagnosi. Ma la necroscopia praticata l'anno successivo dimostrò che a destra la vertebrale era chiusa per un centimetro e mezzo. Ed anche nel caso classico di Babinski-Nageotte, secondo quanto riferiscono Foix, Hillemand e Schalit, la lesione colpiva la vertebrale e la parte adiacente del tronco basilare. D'altra parte l'interessamento del fascio piramidale che, se non è costante, si riscontra tuttavia con una certa frequenza nella sindrome di Babinski e Nageotte, sta a dimostrare che non solo il territorio laterale del bulbo, ma anche quello delle spinali anteriori che irrorano il territorio mediano, è colpito nella sindrome di Babinski e Nageotte. Così il caso di Senator ed il caso secondo di Wallenberg.

Per sindrome di Wallenberg si deve quindi intendere un complesso sintomatico, costituito dai sintomi sopra descritti e dovuto a lesione della parte laterale del bulbo. I segni invece di lesione del territorio mediano (dipendente dalle spinali anteriori) sarebbero: paralisi dell'ipoglosso di un lato ed emiplegia dal lato opposto a quello ove risiede il focolaio (Dejerine, Reinhold, Revilliod, Goukonsky). Quando da questa stessa lesione vengano pre-

valentemente colpite le arterie nutritive dei nuclei, si creano deficienze di innervazione che associandosi in vario modo ed in misura diversa costituiscono altrettante sindromi: sindrome di Jackson, sindrome di Avellis, sindrome di Schmidt, sulle quali non mi soffermo più a lungo per non allontanarmi troppo dall'argomento riguardante da vicino la sintomatologia presentata dal paziente caduto sotto la mia osservazione.

E passo alla esposizione del quadro morboso presentato dal paziente C. Giovanni, di anni 58, fabbro, da Modena. Fu accolto in Istituto il 26-V-1935. Nulla degno di particolare rilievo nel gentilizio. È ammogliato ed ha avuto ventuno figli. Di questi, tre soltanto sono viventi; tutti gli altri sono morti in età dai tre ai quattro anni di vita per affezioni delle quali non è agevole poter dire la natura. Non aborti. Il paziente è stato un forte mangiatore ed uno strenuo bevitore e fumatore. A sette anni ammalò di tifo; in seguito non ebbe più a lamentare alcun altro disturbo fino al 1920. Aveva allora 44 anni. Si accorse in quell'epoca di presentare all'arto inferiore destro un'eruzione cutanea caratterizzata da elementi papulosi, di diverse dimensioni, rossi, non dolenti, nè pruriginosi. Il sanitario che lo visitò diagnosticò un'infezione luetica, e tale diagnosi fu confermata, a detta del paziente, dalla positività della reazione di Wassermann sul siero di sangue. Fu curato con preparati somministratigli, sia per via orale, che per via endomuscolare, e proseguì tale cura per quattro anni, sempre sotto il controllo di un sanitario. Da quell'epoca non si è più accorto di eventuali nuove manifestazioni cutanee. Circa la data di contagio, e la eventuale presenza di localizzate lesioni primitive il paziente non sa dare alcuna notizia.

La sera del 19 del mese di maggio 1935 il paziente, dopo essere rimasto esposto, durante una gita, al sole per buona parte della giornata, tornò a casa tormentato da cefalea assai molesta. E poichè al mattino seguente questa non accennava a scomparire, egli rimase a letto per tutto il giorno successivo. All'indomani mattina essendo la cefalea pressochè scomparsa volle alzarsi per riprendere le sue abituali occupazioni. Ma appena messi i piedi in terra, gli fu impossibile mantenere l'equilibrio e cadde riverso sul letto; aveva l'impressione che gli oggetti gli girassero intorno e che una forza irresistibile lo sollecitasse a cadere all'indietro e verso destra. Tali disturbi si attenuavano nel decubito supino per ricomparire quando il paziente passava dalla posizione supina a quella seduta e più ancora quando da questa passava alla stazione eretta. Per i sei giorni durante i quali fu degente a casa il paziente ebbe quotidianamente vomito il quale più che nelle ore del mattino compariva nelle ore pomeridiane e specialmente subito dopo l'ingestione dei cibi.

Quando si presentò alla nostra osservazione egli non riusciva a reggersi in piedi perchè subito intervenivano disturbi dell'equilibrio nella forma sopra descritta. Se sorretto riusciva a camminare, ma l'andatura era oltremodo incerta ed irregolare.

Esame obbiettivo: Scheletro normale. Cute e mucose visibili rosee. Masse muscolari sviluppate oltre la norma. Stato di nutrizione eccellente. Nulla di notevole a carico dell'apparato linfoghiandolare superficiale, ove si eccettui la presenza di qualche piccola ghiandola senza caratteri speciali alle regioni inguinali.

Apparato circolatorio: l'itto della punta non è visibile, nè palpabile; lo si delimita, con la percussione, al V spazio intercostale un po' all'interno dell'emiclaveare. Il cuore non si dimostra ingrandito nei suoi diametri; fascio vascolare retrosternale a livello del secondo spazio: 8 cm. Toni liberi. Polso ritmico della frequenza di 50 battiti al minuto. Pressione arteriosa: Mx. 205, Mn. 115 (Riva-Rocci). Negativo l'esame dell'apparato respiratorio. Nulla a carico dell'addome e dei visceri in esso contenuti, ove si eccettui un lieve ingrandimento del fegato che lungo l'emiclaveare destra deborda di circa un dito trasverso dall'arco costale. La sua superficie è liscia, la sua consistenza regolare.

Sistema nervoso: sensorio integro. Il soggetto fornisce minuti ragguagli sull'affezione che lo affligge; non presenta disturbi della memoria; non dolori nè allucinazioni. La favella è normale. Il suo decubito è indifferente; il respiro è calmo e regolare. Al momento dell'ingresso e per tutti i due giorni successivi il paziente fu tormentato notte e giorno da singhiozzo continuo.

All'esame del viso si nota che la congiuntiva destra è fortemente iniettata; la pupilla è miotica, la rima palpebrale destra è forse alquanto più ristretta della sinistra. A carico dei globi oculari si notano numerose scosse spontanee di nistagmo rotatorio sincrone nei due occhi, con rotazione dei bulbi da sinistra a destra. Lo sguardo è pos-

sibile in tutti i sensi; non si rilevano difetti dei movimenti associati dei globi oculari. Nelle posizioni estreme dello sguardo sia verso destra che verso sinistra, compaiono scosse rapide di nistagmo orizzontale a componente rapida diretta a sinistra. I tratti del volto appaiono regolari sia allo stato di riposo che di attività dei muscoli del viso. Anche il movimento di masticazione si compie come di norma. La metà destra del palato è più bassa della sinistra e l'ugola è deviata dalla linea mediana verso questo lato. La lingua è sporta bene dalle arcate dentali. Non presenta contrazioni fibrillari nè segni di atrofia. Non esistono turbe apprezzabili della deglutizione; le corde vocali (esame dott. Castelfranco) sono ugualmente mobili. La motilità attiva e passiva del capo è normale. I movimenti attivi del tronco e degli arti sono tutti in egual modo possibili. Tuttavia si nota che all'arto superiore destro lo sviluppo di forza è possibile in grado minore che a sinistra, ed è notevole da quel lato la sproporzione tra le floride condizioni delle masse muscolari e la forza spiegata. Identica differenza si riscontra agli arti inferiori. Non si rilevano alterazioni del trofismo muscolare. Con l'esplorazione dei movimenti diretti ad un determinato scopo (tallone al ginocchio, indice alla punta del naso) risalta un notevole grado di dismetria a carico degli arti di destra, così che il segno viene spesso sorpassato. Questo fatto si osserva in modo più netto quando il soggetto compie il movimento ad occhi chiusi. Però dopo avere eseguito la prova per alcune volte il paziente riesce a correggere il suo errore. Non esistono turbe della diadococinesi, non tremori intenzionali, nè catatonia. All'esplorazione dei movimenti passivi delle estremità si rileva che i diversi segmenti degli arti di destra offrono minore resistenza dei corrispondenti di sinistra, e l'ampiezza delle escursioni relative è maggiore per un evidente grado di ipotonia presentata dagli arti del lato destro. Al tronco non si notano deficit motori.

La stazione eretta e la deambulazione sono impossibili. Il paziente dice di vedere girare gli oggetti da destra verso sinistra. Solo se sorretto riesce a mantenersi in piedi. La base di sostegno è ampliata; e l'arto inferiore destro è in modo speciale scartato dalla linea mediana. Il paziente è incerto, barcolla, tende a cadere, e, se abbandonato, cade verso il lato destro. Gli arti superiori sono abdotti; egli si serve di essi per cercare di recuperare quell'equilibrio che continuamente gli sfugge. A piedi uniti la stazione eretta è impossibile e la caduta verso destra è assai precoce ed inevitabile. Ad occhi chiusi (segno di Romberg) i disturbi dell'equilibrio non subiscono peggioramenti evidenti. Sempre se sorretto il paziente riesce a compiere qualche passo incerto, barcollante a gambe divaricate, a tronco flesso sul lato sinistro. Egli dice di sentirsi attratto a deviare verso il lato destro, ed effettivamente devia durante il cammino verso questo lato.

L'esame della sensibilità dimostra: sensibilità superficiale e tattile bene conservata su tutta la superficie del corpo. Sensibilità termica: normale agli arti di destra, alla metà corrispondente del tronco, del collo ed alla metà sinistra della faccia. Sulla cute della metà destra del viso e del capo in corrispondenza della zona di distribuzione del trigemino, specialmente della branca oftalmica, esiste anestesia dolorifica, ipoestesia di grado notevole per il caldo ed inversione della sensibilità per il freddo. Agli arti sinistri ed alla metà corrispondente dell'addome, del torace, del dorso, del collo, della regione retroauricolare sinistra fino a tutto il territorio di distribuzione della seconda radice cervicale, esiste la stessa netta dissociazione del tipo siringomielico della sensibilità; gli stimoli dolorifici vengono dal paziente percepiti come semplici sensazioni di contatto ed esiste ipoestesia notevole per il caldo associata ad inversione della sensibilità per il freddo. Sul tronco sia anteriormente che posteriormente, sullo scroto, sul pene i disturbi sensitivi si arrestano esattamente sulla linea mediana. Non si apprezzano differenze notevoli nella sensibilità delle guance, delle due metà del palato e della lingua. Esiste ipoestesia dolorifica alla narice destra.

Il senso di pressione e di posizione è conservato sia a sinistra che a destra. Il senso stereognostico è normale d'ambo i lati. Sono presenti alterazioni della sensibilità soggettiva sotto forma di formicolii agli arti sinistri.

Esame dei riflessi. Riflessi cutanei e mucosi: il riflesso corneale è presente a sinistra, assente a destra; riflesso faringeo notevolmente attenuato a destra; i riflessi addominali superiore, medio ed inferiore ed il riflesso cremasterico sono presenti d'ambo i lati. Riflesso plantare normale a destra ove si compie in flessione; non è provocabile a sinistra. I riflessi tendinei ed osteoperiostei degli arti superiori non presentano differenze apprezzabili tra i due lati. I riflessi patellare ed achilleo sono alquanto più pronti e vivaci a destra. Assenza di fenomeni patologici (Babinski, Oppenheim) e di disturbi a carico degli sfinteri.

Sensi specifici: la visione degli oggetti non presenta deficienze apprezzabili. La funzionalità dei muscoli estrinseci dei bulbi oculari è normale. A carico di questi ultimi si notano rapide e frequenti scosse di nistagmo rotatorio antiorario. Anisocoriche le pupille per essere la destra più ristretta della sinistra. Il riflesso corneale è assente a destra. Riflessi pupillari alla luce ed all'accomodazione presenti e normali. Fondo dell'occhio normale.

Udito: notevole ipoacusia sia all'orecchio sinistro che al destro; tale disturbo è di data non più recente, stando a quanto il paziente riferisce.

Esame della funzione vestibolare.

Nistagmo rotatorio: con la rotazione da sinistra verso destra il nistagmo post-rotatorio a scossa rapida verso sinistra compare dopo venti secondi e dura oltre quaranta secondi; con la rotazione da destra verso sinistra per un eguale periodo di tempo il post-nistagmo dura solo 10''.

Nistagmo calorico: orecchio sinistro: con l'irrigazione di acqua calda compare dopo sessanta secondi e dura tre minuti circa. Orecchio destro: dopo oltre tre minuti dall'inizio della irrigazione non si ottiene alcuna reazione. L'irrigazione di acqua fredda nei due condotti uditivi dimostra pur essa una notevole ipoeccitabilità del labirinto destro.

Prova dell'indicazione di Barany: l'errore dell'indicazione dopo irrigazione dell'orecchio sinistro si apprezza in modo evidente e si compie secondo la direzione della scossa lenta del nistagmo provocato. Dal lato destro lo stesso fenomeno non è apprezzabile neppure stimolando a lungo il labirinto corrispondente. L'esame laringoscopico (dott. Castelfranco) è risultato negativo.

Olfatto: esami ripetuti non hanno fornito risultati univoci e quindi attendibili circa la percezione degli odori dalle due narici.

Gusto: anche qui le prove eseguite ripetutamente e con sostanze diverse per mettere in evidenza eventuali differenze tra la metà destra e la metà sinistra della lingua non hanno dato risultati convincenti. Certo è che differenze notevoli al riguardo non esistono.

Ricerche di laboratorio: l'esame delle orine è risultato negativo. Reazione di Wassermann negativa anche dopo riattivazione. Esame del liquor praticato il giorno 1-6-1935; pressione iniziale 400, pressione finale dopo estrazione di circa dieci centimetri cubi di liquor 320 mm. di acqua (manometro di Claude). Colore: acqua di roccia; Nonne-Apelt (I fase) + — —; Pandy: negativa. Sostanze riducenti: debole riduzione del Fehling.

Albumina: 0,33 ‰ (Brandberg-Pfaundler). Un elemento della serie bianca e due della serie rossa per mmc. Reazione di Wassermann nel liquor ripetutamente negativa.

Decorso: durante i primi tre giorni di degenza in Istituto il paziente fu tormentato da singhiozzo continuo che persisteva anche durante il sonno; nei giorni successivi esso si andò gradatamente attenuando e scomparve completamente, dopo un mese circa dall'inizio dei primi sintomi morbosi. Per tutti i primi venti giorni di degenza il paziente non fu in condizioni di reggersi in piedi e di camminare se non sostenuto. Dopo tale periodo i disturbi dell'equilibrio e dell'andatura andarono lentamente diminuendo. Persisteva tuttavia la tendenza alla caduta verso destra, quando il paziente tentava nella stazione eretta di restringere la base di appoggio col riavvicinare i piedi, e la deambulazione conservava sempre i caratteri propri dell'andatura del cerebellare. Sempre evidente l'emiatassia destra: l'arto inferiore veniva lanciato all'innanzi e poggiato quindi sul pavimento con violenza maggiore del sinistro. I disturbi della sensibilità rimasero invariati per estensione ed intensità agli arti ed al tronco; si andarono invece notevolmente restringendo al viso dove finirono per limitarsi al territorio di distribuzione della prima branca del trigemino. La miosi della pupilla destra era sempre evidente, mentre il nistagmo dopo circa un mese dall'inizio dei primi disturbi era pressochè scomparso. Il riflesso corneale era sempre assente a destra. La pressione arteriosa che al momento dell'ingresso risultò di 205 e 105 mm. di mercurio rispettivamente per la massima e per la minima, si abbassò dopo qualche giorno a 145 e 85 e tale si mantenne per tutto il periodo di degenza in Istituto. Durante il secondo mese di osservazione il paziente fu colpito da un attacco di reumatismo articolare acuto che lo afflisse per venti giorni circa, con localizzazioni al polso, al gomito ed alle articolazioni della mano destra. In tale periodo i disturbi dell'equilibrio e della deambulazione subirono un peggioramento evidente. Ma quando, cessata la febbre e scomparsi i dolori articolari, il paziente potè alzarsi, ricuperò rapidamente quanto aveva perduto. Tanto che dopo tre mesi e mezzo di degenza venne dimesso notevolmente migliorato. Ripresentatosi al nostro ambula-

torio dopo cinque mesi dai primi disturbi il reperto era il seguente: i disturbi dell'equilibrio erano scomparsi, sebbene la base di appoggio permanesse alquanto allargata. Nella stazione eretta a piedi riavvicinati ed in posizione di Romberg si aveva appena qualche oscillazione. L'andatura si compiva senza nessun appoggio; le gambe erano ancora un po' divaricate e l'arto inferiore destro lievemente atassico. Non esistevano però deviazioni e sbandamenti apprezzabili. I disturbi della sensibilità erano rimasti invariati al tronco ed agli arti sinistri, dove presentavano caratteri identici a quelli osservati al momento del primo ingresso. Riguardo alla faccia essi erano sempre limitati alla prima branca del trigemino, ed anche qui si erano ridotti ulteriormente, essendosi alquanto spostato in avanti il loro limite posteriore che prima arrivava fin quasi al vertice. Il nistagmo era scomparso; così pure la miosi. I riflessi cutanei e mucosi, tendinei e osteo-periostei conservavano i caratteri presentati al momento del primo esame obbiettivo.

Quanto alla cura è da ricordare che durante il primo mese di degenza in Istituto il paziente fu sottoposto ad intenso trattamento antiluetico, e fu curato con somministrazione di arsenobenzoli (myosalvarsan) e di preparati iodici per via intramuscolare.

Per riassumere, si tratta in questo caso di un soggetto luetico, cinquantottenne, nel quale, senza sintomi clamorosi iniziali, si istituisce bruscamente una sindrome alterna che comprende: a destra emianestesia della faccia con dissociazione siringomielica diffusa dapprima a tutto il territorio di distribuzione del trigemino e ristrettasi successivamente alla sua branca oftalmica; paresi del velo pendulo, sindrome oculo-simpatica paralitica; sintomi di deficit vestibolare e disturbi riferibili alla sfera cerebellare; tendenza alla caduta verso destra, ipotonia, dismetria, atassia, a carico degli arti del lato destro. A sinistra, emianestesia parimenti del tipo siringomielico agli arti, al tronco ed al collo fino al territorio di distribuzione della seconda radice cervicale. A tali sintomi sono da aggiungere nistagmo rotatorio con direzione da sinistra verso destra e singhiozzo.

Un complesso di disturbi quale è quello presentato dal nostro paziente non può essere spiegato altro che ammettendo una lesione a focolaio in quella parte dell'asse cerebro-spinale dove le vie che trasmettono le impressioni sensitive dalla periferia al centro si avvicinano alle fibre sensitive del trigemino ed al suo nucleo di origine; là dove per ragioni di vicinanza possono essere anche colpite le vie che trasmettono con direzione centrifuga gli impulsi che dal cervelletto vanno alla periferia e che da questa risalgono per apportare al cervelletto gli stimoli periferici. La compartecipazione al processo morboso delle vie vestibolari e delle vie simpatiche destre situate nella sostanza reticolare un po' all'indietro del nucleo del trigemino completa la sindrome. Una tale condizione la si può solo spiegare se si ammette una lesione nella metà destra del bulbo in corrispondenza della parte superiore della sua porzione retro-olivare. Ci si rende ragione dei disturbi sensitivi, della loro alternanza e della loro dissociazione pensando a quello che è il decorso delle vie sensitive nel tronco cerebrale. Nella porzione superiore dell'oblongata le fibre bulbo-talamiche provenienti dai nuclei di Goll e di Burdach e destinate a trasmettere ai centri superiori la sensibilità profonda e tattile (in parte) decorrono nella porzione più centrale del tronco cerebrale e precisamente nella formazione reticolare bianca inter-olivare e nella parte più centrale del nastro sensitivo di Reil.

Le fibre invece spino-talamiche, le quali hanno la loro origine nelle cellule del corno posteriore del midollo spinale, e che dopo essersi incrociate sulla linea mediana lungo la commessura anteriore, decorrono nel cordone laterale del lato opposto, addossate alla faccia interna del fascio di Gowers,

arrivate al bulbo non subiscono alcun incrociamento. Tali fibre, le quali trasmettono la sensibilità termo-dolorifica e tattile (in parte) del lato opposto decorrono a livello del bulbo nella formazione reticolare grigia retro-olivare e nella parte più laterale del nastro sensitivo di Reil. Fra i diversi elementi costitutivi di tale via esistono rapporti speciali; per essi le fibre deputate alla trasmissione delle sensazioni del caldo sono le più laterali, mentre quelle che conducono le impressioni dolorose sono situate alla parte mediale; intermedie tra le prime e le seconde decorrono le fibre che trasmettono le sensazioni del freddo (Marburg). Una tale disposizione delle fibre sensitive a livello dell'oblongata ci spiega come un focolaio morboso il quale colpisca la parte laterale della formazione reticolare, o formazione reticolare grigia, mentre lascia intatta la formazione reticolare bianca con le fibre sensitive che l'attraversano, possa dare origine dal lato opposto a disturbi della sensibilità del tipo siringomielico. Non altrettanto facile è invece spiegare il particolare disturbo della sensibilità termica, per cui si aveva un pervertimento della sensibilità per il freddo sulla cute della metà sinistra della faccia, della metà destra del tronco ed agli arti corrispondenti. Chè se si tiene conto poi che per ragioni di vicinanza possa essere colpita la radice discendente del trigemino con il lungo nucleo bulbo-spinale che l'accompagna (sostanza gelatinosa di Rolando) e che secondo Wallenberg e Dejerine arriva fino al terzo segmento cervicale, si comprende come all'anestesia termo-dolorifica del lato opposto facciano riscontro disturbi della sensibilità nella metà della faccia situata dallo stesso lato della lesione. Si sa difatti come varie siano le turbe sensitive a seconda del punto ove sono colpite le vie del trigemino. L'anestesia è, come ammettono Babinski, Claude e Lejonne, Dejerine, Wallenberg, Mai, Mauss, Marburg e Duhot, globale quando sono lese le fibre della radice discendente e dissociata del tipo siringomielico quando sono interessati il nucleo stesso o le vie centrali secondarie. In quest'ultimo caso la lesione può risiedere, o dallo stesso lato, o dal lato opposto, a seconda che le vie del secondo neurone siano colpite prima o dopo il loro incrociamento. Babinski ritiene che la dissociazione di tipo tabetico sia da riferirsi al pari della anestesia globale a lesione della radice discendente del trigemino. Ed a proposito di topografia nucleare e radicolare del trigemino le esperienze di Wallenberg sulla sensibilità del viso in rapporto alle diverse porzioni della radice spinale hanno dimostrato che la prima e la seconda branca decorrono nella parte più ventrale della radice ed hanno la loro terminazione nelle parti più distali del nucleo, mentre che la proiezione della terza branca è da ricercarsi più verso il polo orale. Altri autori, basandosi sull'osservazione di casi di siringomielia a decorso ascendente e di siringobulbia hanno parimenti sostenuto che dal lato della topografia nucleare tutto il territorio cutaneo innervato dal trigemino può essere diviso in un determinato numero di zone, le quali partendo dalla linea parieto-auricolo-mentoniera convergono in modo concentrico attorno all'apertura buccale. Solder e Schlesinger ammettono che le zone cutanee più eccentriche corrispondano agli elementi più bassi della radice e del nucleo del trigemino, laddove gli elementi superiori bulbari e pontini della formazione stessa corrispondano alle zone medie ed interne. Quindi, tanto più bassa è la lesione del nucleo bulbo-spinale del trigemino, tanto più eccentrica e vicina alla linea parieto-auricolo-mentoniera è la striscia cutanea di anestesia dissociata. Abbiamo sopra visto che nel nostro paziente i disturbi sensitivi della faccia che in un primo tempo erano diffusi a tutto il territorio di di-

stribuzione del trigemino si andarono gradatamente restringendo verso il territorio della branca oftalmica. Ciò dimostra che in un primo tempo la lesione che aveva colpito la parte più distale del nucleo bulbo-spinale del trigemino aveva fatto risentire la sua influenza anche sugli elementi situati in posizione cefalica e che in seguito a mano a mano che l'azione a distanza del focolaio primitivo si è andata attenuando il deficit sensitivo si è andato localizzando alla zona cutanea corrispondente alla proiezione del punto effettivamente distrutto.

Alquanto più complessa sembrerebbe la spiegazione del deficit motorio presentato dal paziente agli arti dello stesso lato del focolaio morboso; deficit che è scomparso dopo i primi giorni di degenza in Istituto. È chiaro che se lo si volesse attribuire a lesione del fascio piramidale oltre a non tener conto della completa assenza di segni di sofferenza piramidale, bisognerebbe ammettere la presenza di un secondo focolaio morboso nell'altra metà del bulbo o del ponte o di un segmento situato ancora più in alto. Ora tutto questo, se non è impossibile appare un po' artificioso. Che tali disturbi motori prevalentemente localizzati all'arto superiore destro potessero dipendere da una compromissione diretta da parte del focolaio dei primi segmenti cervicali della midolla spinale, era escluso dal fatto che i segni di deficit, oltre ad essersi corretti con una certa rapidità, non furono seguiti da alcuna atrofia muscolare.

A vero dire il fatto della diminuzione della forza in grado maggiore o minore dallo stesso lato del focolaio è spesso segnalato nei casi del genere consegnati alla letteratura. Questo confermano gli esempi riferiti da Descomps, Euzière, Pierre Merle e Quercy, Pilotti, Descomps, e Quercy, Conti. Ma per i caratteri fugaci presentati dalla paresi, per la mancanza assoluta di fenomeni (Babinski ecc.) riferibili a lesione del fascio piramidale, per l'assenza di alterazioni dei riflessi la diminuzione della forza dal lato colpito è stata in vario modo spiegata dai diversi autori.

Stewart ed Holmes in considerazione del fatto che in questi casi esistono sintomi cerebellari ascrivono la diminuzione di forza al gruppo delle astenie cerebellari. Babinski in simili casi spiega i disturbi di moto come fatti dovuti ad asinergia. Altri infine li attribuiscono a disturbi cerebellari, in genere, senza riferirli in modo speciale a questo o quello dei sintomi propri di deficit cerebellare. Riferirò anche che l'esperimento ha dimostrato che in seguito a lesione vestibolare si ha quasi costantemente non solo una diminuzione del tono muscolare, ma anche una diminuzione della forza. Così Cyon nei suoi esperimenti sui piccioni, poteva confermare la comparsa di una lieve paresi dal lato privato della funzione labirintica. Latero-pulsione, nistagmo spontaneo, prova del nistagmo rotatorio e calorico, ipotonia, dismetria, atassia, presenti nel nostro paziente ci denunciavano una sindrome di deficit cerebellare e vestibolare ad un tempo, capace di produrre, secondo i concetti sopra esposti, il deficit motorio in assenza di ogni lesione del fascio piramidale. I rapporti esistenti a livello del bulbo tra i nuclei terminali dei rami ascendenti e discendenti della radice vestibolare del nervo acustico, con il corpo restiforme situato lateralmente da una parte e con la radice bulbo spinale del trigemino situata in avanti e medialmente dall'altra, dànno ragione della lesione simultanea di queste diverse formazioni. Sappiamo che le fibre della radice vestibolare dell'ottavo paio, giunte all'oblongata, si dividono in rami ascendenti ed in rami discendenti. E mentre i primi terminano nel

nucleo di Deiters situato sul lato mediale del corpo restiforme, al nucleo triangolare ed a quello angolare di Bechterew, situati rispettivamente al lato mediale e postero-laterale del primo, i secondi si raggruppano a formare il fascio discendente che si colloca tra il corpo restiforme situato indietro e lateralmente, e la radice inferiore del trigemino posta in avanti e medialmente. Tale fascio discendente insieme alla colonna grigia che lo accompagna per tutta la sua lunghezza, e cioè fino a livello della regione del midollo ove ha luogo l'incrociamento sensitivo oltre ad avere una stretta analogia, presenta per tutto il suo decorso rapporti di vicinanza con la radice omonima del trigemino. Nessuna meraviglia adunque che lo stesso focolaio di probabile natura vascolare abbia compromesso e l'una radice e l'altra. Una compartecipazione certa dell'apparato vestibolare al processo morboso era denunciata dalla vertigine, dall'assenza del nistagmo calorico e del post-nistagmo rotatorio, oltre che dalla presenza di un nistagmo spontaneo rotatorio a direzione antioraria. Secondo il Marburg la lesione della parte cefalica del nucleo di Deiters produrrebbe la vertigine e la deviazione coniugata degli occhi, mentre la lesione della parte più caudale determinerebbe il nistagmo. Tale nistagmo che in modo certo è l'espressione di uno squilibrio nell'attività dei muscoli antagonisti, in quanto si tratta o di una insufficienza dei muscoli che spostano i globi oculari in un senso, o di iperattività dei muscoli che agiscono in senso inverso, o infine di un'associazione dei due fattori come espressione di alterata funzione dei centri oculo-motori, è dai diversi autori (Thomas, Thomas e Jumentié), considerato come caratteristico delle affezioni bulbari. E mentre alcuni pensano che esso sia legato ad una lesione della parte superiore del bulbo, altri invece lo ritengono dovuto ad affezione morbosa localizzata alla parte inferiore di questo stesso segmento. André Thomas richiama l'attenzione su questo sintoma in un paziente affetto da emisindrome bulbare inferiore diretta. E più tardi, insieme allo Jumentié, insisteva sulla presenza del nistagmo rotatorio in un caso di sindrome bulbare inferiore e cervicale superiore, annettendo ad esso grande importanza per la diagnosi di sede che potrebbe essere o bulbare inferiore o cervicale superiore. E lo stesso autore riferisce di avere osservato più volte la presenza del nistagmo rotatorio nella siringobulbia ed in casi presentanti un complesso sintomatico del tutto rassomigliante alla sindrome bulbare inferiore diretta. Tanto che paragonando da un lato la direzione del nistagmo e dall'altro la sede della lesione, tenuto conto anche degli altri sintomi, l'autore è portato a stabilire un rapporto tra il nistagmo anti-orario e lesioni dell'emibulbo destro da un lato, e tra nistagmo orario e lesioni dell'emibulbo sinistro dall'altro.

Un altro sintoma dal paziente presentato merita ora di essere considerato: la miosi. La sindrome oculare simpatica paralitica non è certo un fenomeno raro nelle affezioni del bulbo. E le osservazioni di Breuer e Marburg, Hoffmann, Babinski e Nageotte, dimostrano che i focolai bulbari e pontini producono la sindrome simpatico-paralitica dallo stesso lato della lesione; quelli encefalici dal lato opposto. Guillain, Garcin e Mage poterono osservare la sindrome di Bernard-Horner in un caso di lesione talamica; identica osservazione fecero pure Schmidt e Rimpler. Altri autori (Cestan e Chenais) la riscontrarono in un caso di sindrome peduncolare di Weber, ed in sindromi protuberanziali superiori ed inferiori (Remak, Hoppe ed altri).

La via seguita dalle fibre simpatiche non è ben nota; esse sembrano pas-

sare per la capsula interna, incrociarsi nella protuberanza ed attraversare la sostanza reticolata laterale del bulbo. Ma mentre Babinski e Nageotte ritengono che esse passino per il fascio longitudinale posteriore, Français e Jacques, appoggiandosi a due casi dei quali uno di osservazione propria e l'altro riferito da Bourgeois, pensano che esse decorrano vicino al nucleo di origine del nervo spinale. Infine secondo Goldstein, Baumm e Wallenberg, le fibre del simpatico decorrono nell'oblongata nella parte dorsolaterale della sostanza reticolare, nelle immediate vicinanze del lato mediale del nucleo della radice spinale del V paio, mentre il Marburg vuole che esse passino in prossimità del nucleo dorsale del vago al disotto del quale esse raggiungono i segmenti spinali.

In assenza di ristrettezza della rima palpebrale e di enoftalmo concomitante ci si potrebbe innanzi tutto domandare se la miosi debba o meno essere ascritta alla sindrome oculo-simpatica paralitica di Cl. Bernard-Hörner. A tale proposito la letteratura registra diversi casi (Ardin-Derteil, Derrieu e René Azoulay) nei quali la miosi isolata viene interpretata come esponente di una sindrome di Bernard-Hörner. La triade sintomatica — restringimento della rima palpebrale, enoftalmo e miosi — non è sempre al completo e può essere ridotta alla sola miosi e perfino al semplice restringimento della rima palpebrale (Dejerine, Marburg). E poichè nel nostro caso essa si è presentata insieme ai segni di una affezione bulbare, di una affezione cioè che in grandissimo numero di casi si accompagna ad una tipica lesione delle fibre simpatiche oculo-pupillari, non credo che debba essere staccata da tutti gli altri sintomi di affezione dell'oblongata per richiedere una spiegazione a parte. Come lesione bulbare essa risiede dallo stesso lato dell'affezione e si accompagna con notevole frequenza ad anestesia omolaterale della cornea. Si deve ammettere riguardo al riflesso corneale che la radice spinale del trigemino in tutta la sua lunghezza serva alla trasmissione del riflesso. Tuttavia è sicuro che già una lesione della parte caudale della radice porta ad areflessia della cornea e lo stesso Wallenberg ha potuto dimostrare sperimentalmente che nei conigli e nei gatti la lesione della radice e del nucleo del V paio, all'altezza dell'apertura del canale centrale sopprime il riflesso corneale dallo stesso lato.

Prima di porre fine all'interpretazione del quadro clinico presentato dal nostro paziente, altri sintomi meritano di essere brevemente ricordati nel loro meccanismo patogenetico; tali sono: il deficit cerebellare destro, il singhiozzo, la lesione della metà destra del palato molle, l'asimmetria dell'ugola. Che nel caso esposto oltre ad un interessamento delle vie vestibolari vi fosse anche un risentimento cerebellare, risulta dal fatto che (pur essendo vero che in date circostanze morbose non sempre è facile e sicuro scindere ciò che dipende da lesione delle vie vestibolari, da quanto è in relazione con un deficit cerebellare) nel nostro paziente esistevano sintomi non dubbi di un interessamento cerebellare: in prima linea l'ipotonia presente agli arti di destra, la dismetria, la latero-pulsione, l'atassia, i disturbi della stazione eretta e della deambulazione. L'allargamento della base di sostegno del corpo, la scarsa influenza che la posizione di Romberg esercitava sui disturbi dell'equilibrio, la titubazione caratteristica durante la deambulazione, la tendenza a deviare nonostante il controllo della vista, la latero-pulsione costantemente presente ed indipendente dalle attitudini del capo sono fatti che pur in presenza di sintomi vestibolari denunciano una compartecipazione del cervel-

letto al processo morboso. Nel nostro paziente, adunque, oltre ad interessare le formazioni retro-olivari sopra descritte, il processo morboso si è esteso posteriormente fino a ledere il corpo restiforme e le fibre in esso contenute delle quali alcune decorrono in senso centrifugo, mentre altre provengono dalla midolla spinale, dal bulbo e dalle formazioni in esso contenute (vie bulbo-cerebellari, olivo-cerebellari, e vestibolo-cerebellari).

Quanto al singhiozzo un centro bulbare che irritato possa apportare il sintoma in parola non è stato fino ad ora dimostrato in modo sicuro. Certo è che lo si riscontra con notevole frequenza nelle lesioni bulbari e particolarmente in quelle situate nella parte inferiore dell'oblongata, e nella porzione superiore del segmento cervicale del midollo spinale (Lamy e Cleret, Mercier, Kahn, Schaeffer e Mathieu). La paresi della metà del palato molle che se associata a quella della corda vocale dello stesso lato costituisce la sindrome di Avellis, si può riscontrare anche isolatamente e per spiegarla si deve ammettere una lesione incompleta delle fibre dello spinale (Duho). Essa non è rara nei rammollimenti bulbari poichè i filetti radicolari destinati al laringe, nascono al disotto di quelli destinati al velo palatino ed al faringe (Foix, Hillemand e Schalit). Mentre quando il focolaio distrugge la parte inferiore del nucleo e delle fibre radicolari del vago spinale, si ha la contemporanea lesione della corda vocale e della metà omonima del velo palatino (Dejerine e Quercy) poichè (Wallenberg) il centro motore di queste formazioni giace in posizione caudale nel nucleo del vago spinale. Nel nostro paziente, come del resto in altri casi, si è avuta una sindrome di Avellis dissociata nei suoi elementi costitutivi per una lesione parcellare della parte superiore del nucleo dello spinale.

È questo un fatto noto e frequente a riscontrarsi nella letteratura (Français Jacques, Duhot, Descomps e Quercy, Foix, Hillemand e Schalit).

Passati così in rassegna i singoli elementi costitutivi della sindrome presentata dal nostro paziente e discusso il loro significato, la sede del focolaio morboso può essere posta sulla guida di quanto è stato descritto da altri autori, i quali erano in possesso del reperto necroscopico, in corrispondenza della parte laterale del segmento superiore del bulbo. Se la mancanza del reperto autoptico nel caso riferito costituisce una lacuna che turba l'armonia di quella che dovrebbe essere la completezza di un quadro clinico corredato del reperto necroscopico essa non vieta però che si possa procedere egualmente ad un'esatta interpretazione dei fenomeni riscontrati sul vivente e porre la lesione in quella parte dell'asse cerebro-spinale dove altri autori in casi identici hanno riscontrato il focolaio morboso. Vero è pure che nel caso speciale la sezione avrebbe potuto portare ancora un appoggio alle nozioni dettate da Foix, Hillemand e Schalit, sulla irrorazione del bulbo, specie del suo segmento laterale e superiore. Ma è pur vero che dal lato dell'interpretazione ci viene in soccorso l'osservazione altrui la quale ci consente di porre la lesione nella porzione retro-olivare del bulbo a livello della sua metà superiore. I casi simili consegnati alla letteratura, siano essi descritti come sindrome di Wallenberg, o di Babinski e Nageotte, o di sindrome laterale del bulbo, o dell'arteria cerebellare inferiore posteriore, dimostrano che il focolaio, di solito di forma triangolare, risiede nella metà superiore del bulbo. In questo senso parla il gruppo centrale e principale dei sintomi presenti nel caso in questione. Accanto ad essi però altri ve ne sono (nistagmo rotatorio, singhiozzo) i quali denunciano l'interessamento del segmento bul-

bare inferiore al processo morboso. Data la loro fugace comparsa potrebbero essere annoverati nel gruppo dei fenomeni a distanza anzichè in quello dei sintomi dipendenti dalla ubicazione del focolaio morboso. Invece l'alterazione duratura della sensibilità nel territorio di distribuzione della prima branca del trigemino, ed in parte anche la persistenza del nistagmo rotatorio dimostra l'estensione del processo se non proprio fino all'estremità caudale del segmento inferiore del bulbo, almeno fino alla metà inferiore dell'oblongata. L'affezione è senza dubbio di natura vascolare e con ogni probabilità (almeno fino a dove ci è dato giudicare sulla base dei fenomeni presentati dal paziente prima, durante e subito dopo la comparsa del processo morboso) è da riferirsi ad un fatto trombotico, impiantatosi su dei vasi già lesi da un'infezione luetica di vecchia data. Circa il vaso leso mi riferisco a quanto ho detto nella prima parte a proposito della normale irrigazione del segmento bulbare dell'asse encefalico. Se gli studi di Foix, Hillemand e Schalit debbono (come da più parti è già stato fatto) essere ritenuti esatti, il focolaio morboso dovrebbe corrispondere a quel territorio triangolare situato nella parte laterale del segmento del bulbo che è alle dipendenze dell'arteria della fossetta laterale, ramo del tronco basilare. Certo è che a tale riguardo sono sempre da tenere presenti, da una parte le anastomosi tra i rami ascendenti della cerebellare inferiore ed i rami dell'arteria della fossetta laterale, dall'altra le variazioni individuali nella irrigazione della parte laterale del bulbo. Ad ogni modo, oltre che di vaso, la questione è anche di sede, e la sede, almeno fin dove ci è dato giudicare dall'esame della letteratura, non può essere che quella ammessa in base alle considerazioni sopra esposte, ed alla valutazione del gruppo centrale e principale dei sintomi presentati dal paziente al momento del primo ingresso in Istituto.

RIASSUNTO.

L'Autore dopo avere descritto le moderne concezioni sulla irrigazione del segmento bulbare dell'asse cerebro-spinale e discussa l'importanza che la topografia vascolare ha nella produzione di alcune delle principali sindromi bulbari, riferisce una sindrome alterna insorta bruscamente in un soggetto luetico costituita: a destra da emianestesia della faccia con dissociazione siringomielica diffusa dapprima a tutto il territorio di distribuzione del trigemino e ristrettasi successivamente alla sua branca oftalmica; paresi del velo pendolo, sindrome oculo-simpatica paralitica; sintomi di deficit vestibolare e disturbi riferibili alla sfera cerebellare. A sinistra emianestesia, parimenti del tipo siringomielico, agli arti, al tronco ed al collo, fino al territorio di distribuzione della seconda radice cervicale. A tali sintomi sono da aggiungere nistagmo rotatorio con direzione da sinistra verso destra e singhiozzo.

L'Autore parla infine del territorio leso responsabile di una tale sindrome.

BIBLIOGRAFIA.

ALGYOGY HERMANN. *Thrombose der Arteria vertebralis und der rechten Arteria cerebelli inferior posterior*. Gesellschaft der Aerzte in Wien. Neurologisches Centralblatt, 1901, n. 4, S. 218.

ARDIN-DERTEIL, DERRIEU et RENÉ AZOULAY. *Syndrome hémibulbaire retro-olivare droit.* Bull. de la Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris, 1922, p. 1535.

ARDIN-DERTEIL, LEBLANC et RÉNÉ AZOULAY. *Syndrome hémibulbaire retro-olivare droit.* Bull. de la Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris, 1923, p. 924.

AYALA G. *Malattie del bulbo*, in CECONI. Medicina Interna. Ed. Minerva Medica, Torino, 1932.

BABINSKI J. *Lésion bulbaire unilatérale: thérmo-asymetrie et vaso-asymetrie; hémianesthesie alterne à forme syringomiélique.* Revue Neurologique, 1906, pag. 1177.

BABINSKI J. et NAGEOTTE J. *Hémiasinergie, latéropulsion, et myosis bulbaires avec hémianesthésie et hémiplégie croisées.* Ibid., 1902, pag. 358.

BARD L. *De la production du nystagmus d'origine rotatoire chez les sujets normaux.* Ibid., 1919, pag. 177.

BAUDOUIN A. et SCHAEFFER H. *Un cas de syndrome bulbaire de Babinski-Nageotte.* Ibid., 1910, pag. 555.

CAUZARD A. et LAIGNEL LAVASTINE. *Paralysie du récurrent d'origine bulbaire, syndrome de Jackson et syndrome sympathique oculaire (dit de Claude Bernard-Horner, ou de Hutchinson) dues à un ramollissement de l'hémibulbe droit par thromboartérite syphilitique. Réflections sur le vagospinal, sur les centres bulbaires du larinx, du voile.* Ibid., 1905, pag. 587.

CHABROL ETIENNE. *Les tumeurs du bulbe.* L'Encephale, 1908, I, pag. 403.

CONTI A. *La sindrome cosidetta dell'arteria cerebellare posteriore ed inferiore.* Archivio di Patologia e Clinica Medica, 1928, pag. 109.

DAGNINI G. *Sindrome retro-olivare inferiore o sindrome di Wallenberg.* Bollettino delle Scienze Mediche, Bologna, 1932, fasc. 2.

DE-CASTRO ALOISIO et GAMA MEIRA. *Syndrome de Jackson.* Revue Neurologique, 1917, p. 149.

DEJERINE J. *Sémiologie des affections du sistème nerveux.* Masson, Paris, 1926.

DEJERINE J. et QUERCY H. *Un cas de syndrome d'Avellis avec troubles de l'appareil vestibulaire et hémianesthésie alterne dissociée.* Ibid., 1918, pag. 835.

DESCOMPS P., EUZIÈRE J., PIERRE MERLE et QUERCY. *Le troubles de l'équilibre dans un cas de syndrome de Babinski-Nageolte.* Ibid., 1918, pag. 341.

DESCOMPS P. et QUERCY. *Syndrome de Babinski-Nageotte. Les troubles cerebelleux et vestibulaires, les troubles sensitifs.* Ibid., 1919, pag. 187.

DUHOT E. *Le syndrome de l'artère cerebelleuse postérieure inférieure.* Paris Médical, 1920, pag. 259.

ID. *Syndrome hémibulbaire. Hémianesthésie alterne avec dissociation thermo-analgésique, triade oculo-pupillaire sympathique unilatérale, hémiplégie palato-pharingée. L'En*cephale, 1913, II, pag. 132.

DURET H. *Sur la distribution des artères nourricières du bulbe rachidien.* Archives de Physiologie normale et pathologique, T. V, pag. 97.

EISENLOHR C. *Zur Pathologie der centralen Kehlkopflähmungen.* Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Band 19, S. 314.

FERRARI G. *Un caso di sindrome Longhi-Avellis.* Riforma Medica, 1910, pag. 645.

FOIX C., HILLEMAND P. *Les artères de l'axe encéphalique jusq'au diencéphale inclusivement.* Revue Neurologique, 1925, pag. 705.

FOIX C., HILLEMAND P. et SCHALIT J. *Irrigation du bulbe.* Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie, 1925, II, pag. 33.

ID., ID., ID. *Sur le syndrome latérale du bulbe et l'irrigation du bulbe supérieur.* Revue Neurologique, 1925, I, pag. 160.

FRANÇAIS et JACQUÉS R. *Étude anatomo-clinique d'un cas de ramollissement bulbo-protubérantiel.* Ibid., 1908, pag. 521.

GERNEZ et PILOUET. *Un cas de syndrome de l'artère cérébelleuse postérieure et inférieure.* Société de Médecine du Nord, Janvier 1926. Citato nella Presse Médicale, 1926, n. 12.

GOLDSTEIN KURT und BAUMM HANS. *Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von der Verstopfung der Arteria cerebelli post. inf.* Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1913, Band 52.

HENSCHEN S. E. *Zum bulbären Syndrome. Dissoziation der Sinne in Verbindung mit cerebellar-atasitischen Störungen.* Neurologisches Centralblatt, 1906, S. 502.

HOPPE. *Hemiplegia alternans superior.* Berliner Medizinische Gesellschaft, Sitzung am 21 Februar 1906. Ref. in Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1906, S. 401.

JACKSON HUGLINS. The Lancet, 1886, n. 15.

KUTNER R. und. KRAMER F. *Sensibilitätsstörungen bei akuten und chronischen Bulbärerkrankungen.* Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Band 42, S. 1002.

LAIGNEL-LAVASTINE. *Hémianesthésie alterne avec hémisyndrome cérébelleuse, asymétrie pilo-motrice et vaso-asymétrie.* Revue Neurologique, 1919, pag. 916.

ID. *Syndrome de Jackson pour ramollissement bulbaire.* Ibid., 1914, pag. 486.

LEHERMITTE J. *Hémisyndrome cérébello-sympathique par lésion bulbaire.* Ibid., 1922, pag. 937.

LENOBLE et PINEAU. *Syndrome d'Avellis d'origine obscure spontanément guéri.* Ibid., 1928, I, pag. 174.

LÉRI A. et DE TEYSSIEU. *Un cas de syndrome de Babinski-Nageotte.* Ibid., 1918, pag. 478.

MARIE PIERRE. *La pratique Neurologique.* Masson et C.ie, Paris, 1911.

MATTIROLO G. *Diagnostica delle malattie nervose.* Un. Tip. Edit. Torin., Torino, 1927.

ID. *Malattie dei nervi periferici.* In CECONI, Medicina Interna. Ediz. Minerva Medica, 1932, Torino.

MARBURG OTTO. *Ueber die neueren Fortschrift in den topischen Diagnostik des Pons und der Oblongata.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Band 41, S. 41.

MAUSS THEODOR. *Klinische Beiträge zur Diagnostik bulbärer Herderkrankungen.* Ibid., Band 34, S. 399.

MEYER R. *Zur Kasuistik der apoplektiformen Bulbarparalyse. (Embolie der A. cerebelli post. inf. sin.).* Neurologisches Centralblatt, Band 28, S. 1210.

MINGAZZINI G. *Anatomia Clinica dei centri nervosi* Un. Tip. Edit. Torinese, Torino, 1913.

MONAKOW C. v. *Ueber die Lokalisation von Oblongataherden.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Band 36, S. 124.

MARIE P. et FOIX. *Un cas atténué de syndrome de Babinski-Nageotte.* Revue Neurologique, 1915, pag. 748.

MARIE P. et CHATELIN. *Un cas de syndrome bulbo-protubérantiel.* Ibid., 1916, I, pag. 136.

PATRIK T. HUGH. *Ueber aufsteigende Degeneration nach totaler Quetschung des Rückenmarkes.* Archiv. für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1893, S. 831.

PILOTTI G. *Sindrome bulbo-protuberanziale. (Emianestesia alterna di tipo siringomielico: metà sinistra della faccia, metà destra del tronco ed arti di destra. Paresi del facciale inferiore destro. Sindrome di Bernard-Horner e sintomi cerebellari a sinistra).* Il Policlinico, Sez. Medica, 1927, fasc. 12.

POLI CAMILLO. *Sulla sindrome di Avellis.* Ibid., 1906, pag. 214.

RAD v. *Thrombose der Arteria vertebralis an der Abgangsstelle der Arteria cereb. inf. post.* Münchner medizinische Wochenschrift, 1905, n. 44.

REMAK. *Hemianesthesia alternans.* Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Ref. in Berliner klinische Wochenschrift, 1881, S. 300.

ROGER H., SIMÉON et COULONGE. *Syndrome de Cestan Chenais par ramollissement bulbaire gauche, signes très légers aigues parétiques gauches et nystagmus anti-horaire.* Revue Neurologique, 1928, I, pag. 744.

SÄNGER A. *Ueber die Areflexie der Cornea.* Neurologisches Centralblatt, 1910, S. 66.

SENATOR H. *Zur Diagnostik der Herderkrankungen in der Brücke und dem Verlängerten Mark.* Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Band 14, S. 643.

ID. *Apoplektische Bulbärparalyse mit wechselständiger Empfindungslähmung.* Ibid., Band 41, S. 8.

THOMAS-ANDRÉ. *Le nystagmus rotatoire à direction unique (horaire et antihoraire) dans les affections unilatérales du bulbe, en particulier dans la syringobulbie.* Paris Médical, 1925, pag. 241.

ID. *Sur la conduction des divers modes de la sensibilité.* Revue Neurologique, 1906, pag. 1181.

ID. *Hémisyndrome bulbaire inférieur direct.* Ibid., 1914, pag. 469.

THOMAS ANDRÉ et JUMENTIÉ. *Syndrome bulbaire inférieur unilatéral. Nystagmus rotatoire.* Ibid., 1920, pag. 71.

WALLENBERG A. *Akute Bulbäraffection. (Embolie der Art. cerebellar post inf. sinistr.?).* Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Band 27, S. 504.

ID. *Anatomischer Befund in einem als acute Bulbäraffection (Embolie der Art. cerebellar post. inf. sinistr.?) beschribenen Falle.* Ibid., Band 34, S. 923.

ID. *Klinische Beiträge zur Diagnostik akuter Herderkrankungen des verlängerten Markes und der Brücke.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Band 19, S. 227.

ID. *Neuere Fortschritte in der topischen Diagnostik des Pons und der Oblongata.* Ibid., Band. II, S. 713.

ID. *Verschluss der Arteria cerebelli inferior posterior dextra (mit Sektionbefunde).* Ibid., 1922, Band 73, S. 189.

ID. *Neue klinische Beiträge zur topischen Diagnostik akuter Herderkrankungen des verlängerten Markes und Brücke.* Neurologisches Centralblatt, Band 34, S. 224.

IV.

OSPEDALE DEGLI INFERMI IN BIELLA

Il trattamento colle onde corte nelle turbe della secrezione gastrica.

Prof. ENRICO BENASSI
Primario di radiologia
e fisioterapia

Dott. LUIGI MONTAGNINI
Aiuto della Sezione medica
(diretta dal Prof. G. SATTA)

Fin dal 1913 il Dreesen ricercò se la secrezione gastrica, nell'uomo a stomaco sano, fosse modificata dall'azione del trattamento diatermico locale, ottenendo risultati negativi: il tasso dell'acido cloridrico libero e dell'acidità totale dopo il pasto di Ewald rimaneva invariato. Tale esito negativo fu confermato poi dal Lüdin (1919), che pure dimostrò come la diatermia locale possa elevare notevolmente la temperatura interna dello stomaco: per esempio di più di 2° dopo un'applicazione di un'ora. Questo A., eseguendo sullo stomaco, dopo il pasto di prova, sedute diatermiche anche prolungate non ottenne variazioni del chimismo gastrico, nè per quanto riguarda l'acidità, nè pel lab-fermento, neppure dopo parecchi giorni di trattamento. Un aumento di 1°-2° nell'interno dello stomaco umano, sotto l'azione della diatermia, era già stato dimostrato anche da Fuerstenberg e Schemell (1912).

La constatazione che la secrezione dello stomaco normale non possa esser modificata dalla diatermia non meraviglia molto, e soprattutto non ha molta importanza nei riflessi delle applicazioni terapeutiche, giacchè è ben noto quanto sia difficile deviare o modificare, con questo trattamento, le funzioni normali dell'organismo: anche quelle sulle quali, qualora siano patologicamente alterate, può manifestarsi invece un'indubbia azione riequilibratrice o comunque modificatrice. Ciò, del resto, avviene in molti campi della fisioterapia, ed anche della farmacoterapia. Rimanendo nell'ambito della diatermia, ricorderemo per esempio come essa non modifichi la pressione arteriosa normale, mentre è talora capace di abbassare, più o meno durevolmente, l'ipertensione; come essa non influisca sensibilmente sulla diuresi del rene sano, mentre qualche volta ha evidente effetto diuretico sul rene malato.

Ma le constatazioni del Lüdin non si limitavano alla secrezione normale: anzi esse erano rivolte specialmente a gastropatici di vario genere (ulcere, gastroptosi, nevrosi gastriche ecc.), nei quali (23 casi in tutto) non pertanto la secrezione gastrica rimase immutata.

A risultati opposti giunse di lì a poco il Setzu (1920), svolgendo ricerche sistematiche, su un numero rilevante di gastropatici di vario genere, con numerosi dosaggi dell'acidità totale e dell'acido cloridrico libero, prima, durante e dopo corsi più o meno prolungati di applicazioni diatermiche sullo stomaco. Da queste indagini risultò che la diatermia esercita un'evidente azione riequilibratrice della secrezione gastrica: essa diminuisce l'acidità quando è eccessiva, e ancor più dimostra un'azione eccitante sul chimismo gastrico deficente, aumentando, nei casi di ipoacidità, sia l'acidità totale, sia l'acido cloridrico libero. Donde un effetto terapeutico ottimo nelle gastriti croniche ipoacide, mentre non manca un vantaggio sulle gastriti ipercloridriche. Alle modificazioni del chimismo si unisce un evidente miglioramento soggettivo, anche per l'azione eccitatrice sulla motilità gastrica.

I risultati del Setzu concordavano invece con quelli del Lüdin nel constatare un'azione eccitante da parte della diatermia sulla peristalsi gastrica, con acceleramento dello svuotamento, specie negli stomaci atonici. Il Lüdin stesso, seguìto da molti studiosi dimostrò d'altra parte una favorevole azione contro gli spasmi pilorici e cardiali.

Kauftheil e Simon (1926), mentre non osservarono notevoli modificazioni nella secrezione dello stomaco sano, ottennero dalla diatermia una rilevante diminuzione dell'acidità nei casi di ipercloridria: diminuzione specialmente costante ed evidente in quelli da ulcera del duodeno, meno in quelli da ulcera gastrica o da gastrite. Anche Kauftheil e Lima (1926) ottennero diminuzione dell'acidità e della secrezione ed eccitazione della peristalsi e del tono.

Risultati clinici interessanti e dimostrativi riferì anche E. Melocchi (1925-1928), che constatò un notevole aumento della secrezione gastrica nei malati ipocloridrici e diminuzione in ipercloridrici, con rilevante miglioramento soggettivo.

Il Nemour osservò aumento della secrezione e della motilità.

In base a studi fisiologici condotti con tecnica sperimentale rigorosa, su cani portatori di fistola gastrica ed esofagea, o di tasca gastrica isolata secondo il metodo di Heidenhain, o di fistola alla Thiry-Verla, nel 1926 gli americani Stewart e Boldyreff conclusero che la diatermia stimola la secrezione delle ghiandole gastriche allo stato di riposo (vacuità gastrica con assenza della secrezione di succo) provocando altresì un aumento dell'acidità del succo, a quanto sembra con impoverimento della pepsina. Analogamente, la diatermia accresce la secrezione del succo gastrico sia nella fase psichica della digestione, sia in quella chimica, colle stesse modificazioni di composizione sopraccennate. Se invece si applica la diatermia su un'ansa isolata del tenue, si osserva una diminuzione spiccata della secrezione delle ghiandole intestinali. Il trattamento diatermico eccita la contrazione della muscolatura dello stomaco e dell'intestino tenue, ma ciononostante l'applicazione della diatermia durante le contrazioni periodiche dello stomaco vuoto provoca di solito la cessazione o l'indebolimento di tali contrazioni.

Analoghi risultati ottenne successivamente il Brody (1927), e cioè aumentò dell'acidità e della secrezione, progressivo durante il trattamento e in genere tanto maggiore quanto più frequenti sono le applicazioni.

L'Allodi, confrontando, in soggetti sani e malati, i risultati del sondaggio gastrico frazionato a digiuno, e talora anche del sondaggio frazionato dopo colazione di Ewald, con quelli del sondaggio frazionato durante l'azione della diatermia locale, osservò di solito aumento della quantità del succo residuo nello stomaco a principio del sondaggio; la somma dei campioni estratti nei 60' successivi risultò invece diminuita od uguale. L'acidità del succo si dimostrò quasi sempre diminuita; in molti casi, in cui già i valori erano abbassati, l'acido cloridrico libero scomparve del tutto. Anche negli ipercloridrici si ebbe in genere un notevole abbassamento (persino della metà) dei valori dell'acido cloridrico e dell'acidità totale.

Come si vede, i reperti dei vari AA. sono assai diversi e spesso del tutto discordi; cosicchè, anche per quel che riguarda la diatermia, varrebbe il prezzo dell'opera di riprendere in istudio, con metodo rigoroso e su vasta casistica, l'interessante argomento.

*
* *

L'azione della marconiterapia sulla secrezione gastrica è stata studiata poco ed in modo non sistematico, per quanto fin da principio si sia applicato il trattamento a svariate gastropatie, basandocisi sopratutto sull'efficacia di analoghe cure diatermiche.

Si è constatato così che anche le onde corte, come e forse più della diatermia, sono assai utili nel trattamento di molte gastralgie, e specialmente di quelle legate a spasmi pilorici o d'altra sede (Saidman e Meyer). Così il Weissenberg (1935) ritiene indicata la marconiterapia a debole intensità per tutti gli stati di ipereccitabilità del tubo gastro-enterico.

Che le onde corte esercitino una certa influenza, in complesso prevalentemente ipotonicizzante, sulla funzionalità della muscolatura gastrica è confermato anche da Agnoli e Vallebona: le ricerche dei quali, interessanti e degne della massima considerazione, prestano però il fianco a molti dubbi d'interpretazione, sol che si pensi quanto variabili siano da momento a momento, in ispecial modo all'indagine radiologica, i reperti sull'attività motoria di uno stesso stomaco, anche indipendentemente dall'intervento di trattamenti terapeutici o di qualsiasi altra causa esterna. Coll'indagine radiologica, eseguita comparativamente, Agnoli e Vallebona hanno osservato che sotto l'influsso del trattamento locale con onde corte si ha: *a*) svuotamento più rapido dello stomaco per abbondante deflusso pilorico, particolarmente intenso nei primi periodi della digestione; *b*) passaggio più rapido del mezzo di contrasto nell'intestino tenue; *c*) peristalsi più evidente (fenomeno frequente, ma non costante); *d*) diminuzione della funzione peristolica (non costante); *e*) nessuna modificazione apprezzabile a carico dell'aspetto della mucosa. Agli stessi AA. l'indagine sperimentale sulla muscolatura gastrica isolata ha dimostrato che il campo condensatore con onde di 30 metri esercita un'azione sulla funzionalità delle pareti dello stomaco. Questa azione è nel suo complesso ipotonicizzante; però sopra le fibre longitudinali e sopra le circolari cardiali essa stimola anche direttamente la contrattilità, mentre sopra lo stomaco in toto

e sulle fibre circolari prepiloriche si comporta favorendo un risveglio o una accentuazione secondaria delle capacità contrattili.

Come conclusione generale Agnoli e Vallebona ammettono che la marconiterapia eserciti delle influenze più o meno manifeste sulla cinesi gastrointestinale, influenze che però non sempre sono ben definite e costanti, e che è difficile stabilire per quale meccanismo vengano ad agire. Le esperienze sulla muscolatura isolata porterebbero ad ammettere un'azione diretta; per le esperienze sull'organismo umano, venendosi ad agire sul complesso degli organi addominali, non appare facile stabilire su quali di essi si faccia sentire maggiormente l'influenza della marconiterapia.

Se queste ricerche sulla motilità lasciano ancora molte incertezze, assai più scarsi sono, come ho detto, gli studi intorno all'eventuale azione delle onde corte sulla secrezione gastrica, normale o patologica; essi infatti si limitano a qualche sporadica osservazione clinica, spesso rivolta soltanto al risultato sintomatico soggettivo, e cioè non appoggiata neppure dagli abituali esami del chimismo gastrico.

Secondo il Mahlo, le applicazioni locali di onde corte diminuiscono quasi sempre, e talora di molto, la secrezione cloridrica, sia nell'ipercloridria semplice, sia nelle ulcere gastro-duodenali, determinando un notevole vantaggio soggettivo ed obiettivo. Il Weissenber ,(1935) riferisce buoni risultati in casi di ipersecrezione gastrica, e così pure lo Schütz nella gastrite iperacida.

Un'osservazione casuale del Cignolini, per quanto non riguardi un caso di gastropatia, deporrebbe a conferma della spiccata azione ipocloridrica delle onde corte: un infermo di setticemia streptococcica, in cui si trattavano il fegato e la milza, dopo 10 di tali applicazioni addominali presentò un quadro di disturbi gastrici iposecretivi. Il Cignolini pensa ad una depressione del tono vagale, e suppone che l'azione iposecretiva delle onde corte contribuisca al vantaggio che il trattamento può offrire nelle angiocolecistiti, poichè a queste spesso si associano disturbi secondari per ipersecrezione gastrica con spasmo pilorico.

Ad un probabile effetto iposecretivo si potrebbero ridurre anche i vantaggi che Groth e Jegorow hanno ottenuto, nelle ulcere duodenali, dalla marconiterapia dei nervi cervicali al collo.

In complesso, come si è visto, le ricerche intorno all'azione della diatermia sulla secrezione gastrica non sono state molto numerose, nè tantomeno, in genere, eseguite in modo sistematico su vasta scala, ed hanno d'altra parte condotto a conclusioni assai discordi. Se a questo si aggiunge che non siamo affatto autorizzati ad estendere senz'altro al campo della marconiterapia le conclusioni di tali studi, è facile dedurre quanto sia opportuno svolgere ampie indagini intorno all'eventuale influenza delle onde sulla secrezione gastrica.

Ciò è tanto più desiderabile, perchè i tentativi, finora svolti, di marconiterapia delle gastropatie hanno dato risultati interessanti, e meritano di venir proseguiti ed estesi, possibilmente sulla base di più esatte nozioni biologiche, o almeno di qualche più precisa conoscenza del loro meccanismo d'azione. Solo così si potranno adattare le tecniche e precisare le indicazioni, nonchè eventualmente evitare effetti dannosi.

È inutile spiegare perchè dalle onde corte possano attendersi risultati diversi da quelli della diatermia, o almeno perchè non si possa a priori affermare una completa analogia d'azione. Anzitutto gli studi in corso sugli effetti biologici delle onde corte sembra vadano in vari campi dimostrando o almeno facendo presumere notevoli differenze nell'intimo meccanismo d'azione dei due trattamenti fisici. D'altra parte, anche a prescindere da questo campo, interessantissimo ed importantissimo, ma finora ben poco rischiarato, rilevanti differenze, essenziali almeno dal punto di vista pratico, di effetti terapeutici e biologici possono scaturire dalle ben note diversità d'azione fisica, per così dire grossolana, quale è evidente per esempio nei riguardi della profondità d'azione, della migliore uniformità e regolabilità di decorso del campo elettrico ecc.

Noi abbiamo iniziato, sugli ammalati adatti a queste ricerche dei quali abbiamo potuto disporre durante l'anno 1936, una serie di indagini in proposito, cercando di attenerci al massimo rigore di tecnica e di eliminare tutte le maggiori cause d'errore. Abbiamo preventivamente svolto una serie di prove su individui sani, oppure indenni da malattie dell'apparato digerente o tali da poter ripercuotere notevole influenza sulla funzionalità gastrica: ciò allo scopo di constatare se il trattamento locale colle onde corte produca qualche modificazione nella secrezione gastrica normale. Poi abbiamo esteso le ricerche a soggetti affetti da ipercloridria e da ipocloridria od anacloridria, tutti clinicamente e radiologicamente indenni da lesioni organiche gravi del tubo digerente, e cioè affetti da turbe primitive, nervose della secrezione gastrica, oppure da gastrite cronica.

Tutti i pazienti erano stati in antecedenza accuratamente studiati dal punto di vista clinico e radiologico, sia per quel che riguarda i disturbi gastrici, sia per escludere altre lesioni o forme morbose. Il trattamento è stato iniziato solo dopo un congruo periodo di osservazione e di riposo, senza il concorso di altri sussidi terapeutici.

Dopo aver ripetutamente eseguito l'esame del chimismo gastrico, e controllata così una certa stabilità dei reperti, il giorno successivo ad uno dei dosaggi si iniziava il trattamento colle onde corte: e ciò sempre mantenendo costante la dieta e senza somministrare nessun medicamento. Dopo cinque o sei sedute si ripeteva l'esame ed il giorno successivo si procedeva all'estrazione frazionata, sotto l'azione delle onde corte, di un nuovo pasto di prova, prolungandosi l'applicazione dal momento della somministrazione alla fine della prova. Qualche volta, specialmente negli individui sani, questa prova dell'estrazione frazionata sotto l'azione delle onde corte si eseguiva anche all'inizio del trattamento.

Proseguite poi le sedute, di nuovo si esaminava il chimismo gastrico dopo la dodicesima applicazione, e poi, sospeso il trattamento, nei giorni successivi.

Sarebbe stato interessante anche seguire a distanza di tempo il decorso della eventuale modificazione della secrezione dopo la fine del trattamento; ma purtroppo ciò ci è stato in genere impossibile, per la difficoltà di prolungare troppo le degenze. Lo abbiamo potuto fare solo in qualche caso, e quindi le constatazioni hanno poco valore.

Per quanto riguarda la tecnica delle irradiazioni, queste venivano eseguite con onde della lunghezza di sei metri, a tipo persistente modulato, pro-

dotte da un generatore a valvola, dando al campo un'intensità diremo così media, e cioè tale da produrre nel malato un senso soggettivo di riscaldamento locale piuttosto lieve e comunque non sgradevole. Un elettrodo, piuttosto ampio (cm. 12 × 18), con spessore dielettrico notevole, veniva posto anteriormente, all'epigastrio; un altro, di cm. 27 × 18, con spessore dielettrico più elevato, era situato dorsalmente di contro all'altro. Si curava, sulla base del precedente esame radiologico, l'esatta localizzazione degli elettrodi, in modo che lo stomaco rimanesse esattamente compreso nel campo elettrico. Le sedute, quotidiane, venivano eseguite a digiuno o a distanza dai pasti e duravano 30' o più, e venivano opportunamente prolungate quando durante il loro decorso si eseguiva l'estrazione frazionata del pasto di prova.

Per le ricerche sul chimismo gastrico ci siamo limitati all'estrazione frazionata del pasto di Ewald, seguendo la tecnica ormai entrata nell'uso corrente, tralasciando gli altri dati di secondaria importanza, quale il dosaggio del potere peptico, sia perchè tale ricerca non aveva nei nostri riguardi particolare importanza, sia perchè la funzione peptica dello stomaco è in rapporto diretto, fino ad un certo limite, con l'acido cloridico del contenuto gastrico. Questo tipo di colazione di prova, oltrechè fornirci i valori dell'acidità nella secrezione gastrica, ci offre pure dati importanti sulla quantità del succo, e — ciò che presentava notevole interesse nelle nostre ricerche — ci può inoltre dimostrare eventuali modificazioni della motilità gastrica, nel senso della maggiore o minore rapidità dello svuotamento gastrico, sotto l'azione delle onde corte.

Dopo una serie di prove di controllo su individui sani o comunque a funzionalità gastrica normale, abbiamo così sottoposto 19 gastropatici, colla tecnica più sopra riferita, ad una serie di applicazioni a scopo terapeutico. Senza riferire particolareggiatamente intorno alle prove su soggetti sani, diciamo senz'altro che abbiamo costantemente osservato come la *secrezione gastrica normale non venga notevolmente modificata*, quanto a contenuto d'acido cloridrico totale, da nessun tipo di trattamento locale colle onde corte.

Riportiamo invece brevemente le storie cliniche e i dati sul chimismo gastrico relativi ai gastropazienti sottoposti al trattamento.

Per quanto riguarda i valori dell'acidità gastrica [che qui riportiamo solo in parte, per brevità e per comodità di confronto, sotto forma di grafiche (1)] i risultati da noi osservati si possono così riassumere.

Su 7 casi di gastrite cronica ipocloridrica sottoposti al trattamento marconiterapico, 5 si sono normalizzati; altri due hanno raggiunto notevole miglioramento (casi I e VI).

Su 8 casi di gastrite ipercloridrica, 2 (IX e XIV) non hanno tratto alcun giovamento, 4 (X, XII, XV e XVI) si sono normalizzati, e altri due (XI e XIII) hanno ottenuto dei vantaggi notevoli.

Nessun effetto, dal punto di vista della secrezione cloridrica, si è ottenuto nei casi di gastrite atrofica achilica istaminoresistente.

(1) Nelle grafiche l'acidità è espressa in gradi secondo il metodo di Töpfen, con riferimento a 10 cm^3 di succo gastrico: un grado corrisponde ad un decimo di cm^3 di soluzione decinormale di idrato sodico. Per semplificare abbiamo segnato solamente i valori dell'acidità totale. La linea punteggiata rappresenta i valori dell'acidità prima dell'inizio della cura; quella tratteggiata i valori raccolti durante l'applicazione delle onde corte; quella continua i valori ottenuti alla fine della cura.

Caso I. — L. Antonio, anni 49, operaio. Entra il 9-IV-1936.

Accusa da circa 8 mesi digestioni lunghe e difficili, accompagnate da senso di ripienezza epigastrica, rigurgiti, talora nausee; non vomiti.

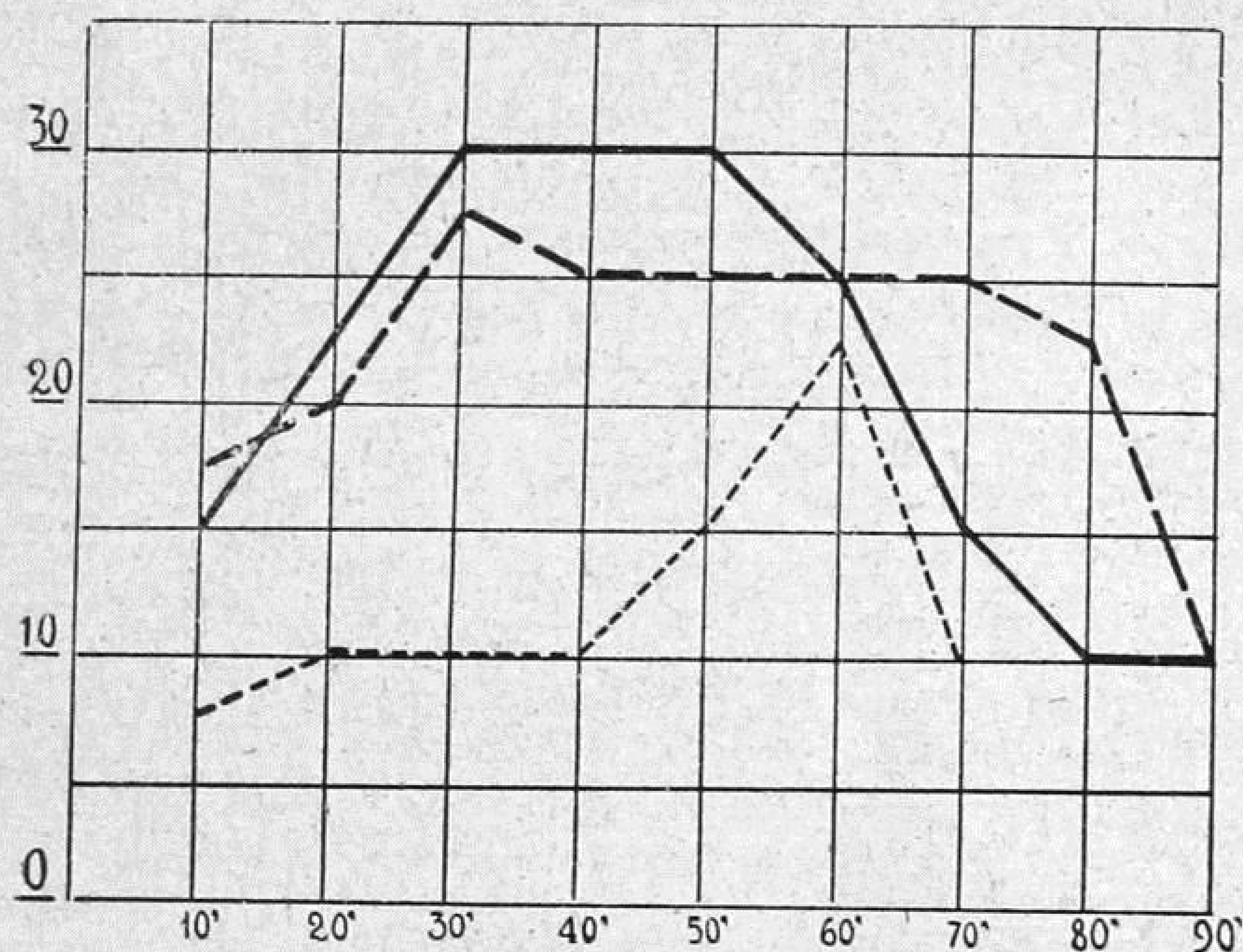


Fig. 1. — Caso I.

Obbiettivamente: lieve guazzamento gastrico, non punti dolenti. Inizia il 24-IV la cura e la prosegue fino all'8-V.

Esce il 10-V, soggettivamente guarito.

Caso II. — Z. Attilio, anni 28, operaio. Entra il 13-V-1936.

Da circa un anno ha senso di tensione addominale dopo i pasti, disappetenza ostinata, talora dolore a cintura.

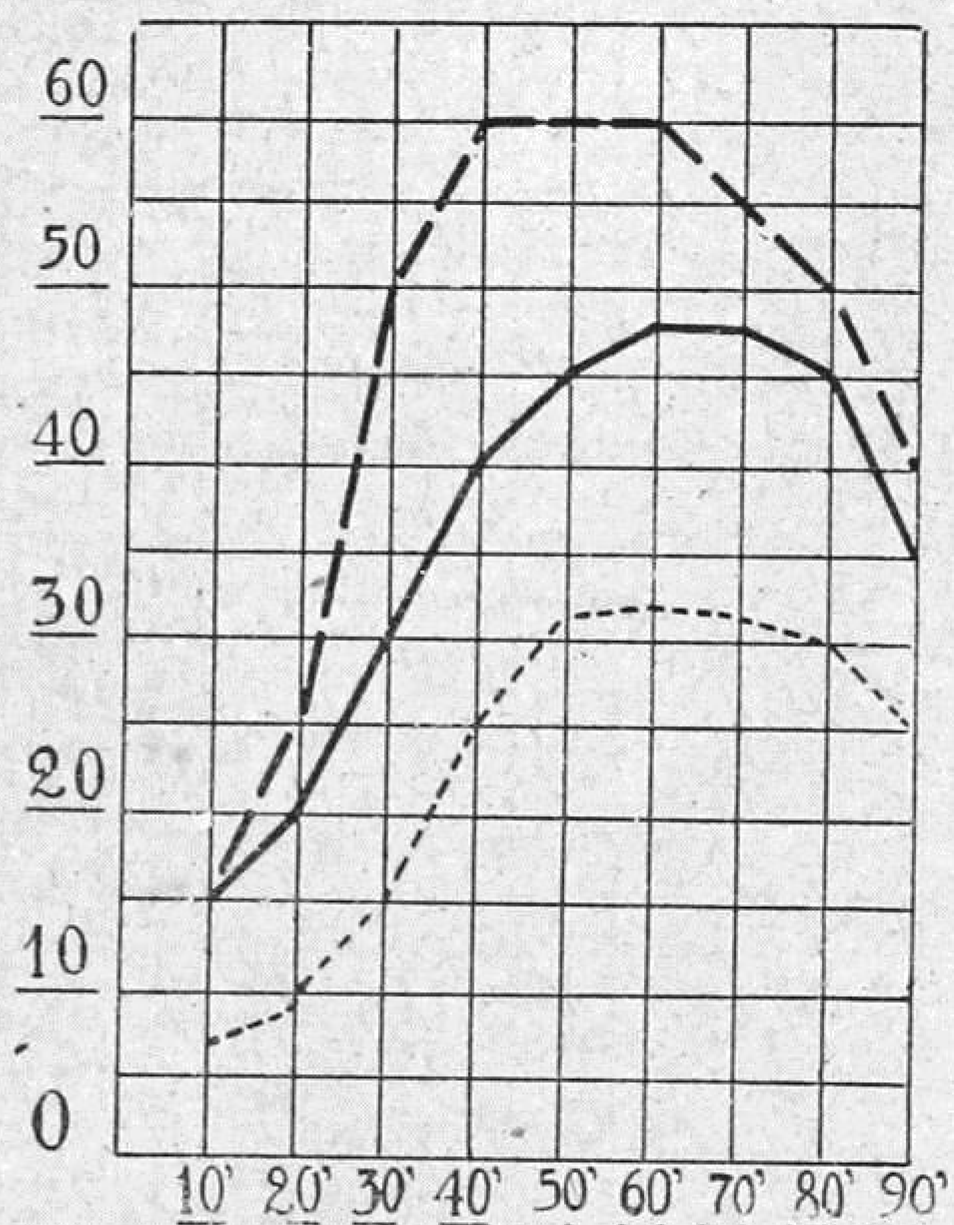


Fig. 2. — Caso II.

Obbiettivamente: dolenzia diffusa all'epigastrio.

Inizia il 25-V la cura e la prosegue fino al 9-VI. Esce il 10-VI, in ottime condizioni, dopo la scomparsa di tutti i disturbi e i dolori.

Caso III. — C. Giovanni, anni 32, operaio. Entra il 25-VI-1936.

Da circa tre mesi accusa disappetenza ostinata, senso di ripienezza e di gonfiore epigastrico, rigurgiti di cibo, talora dolori a tipo gravativo.

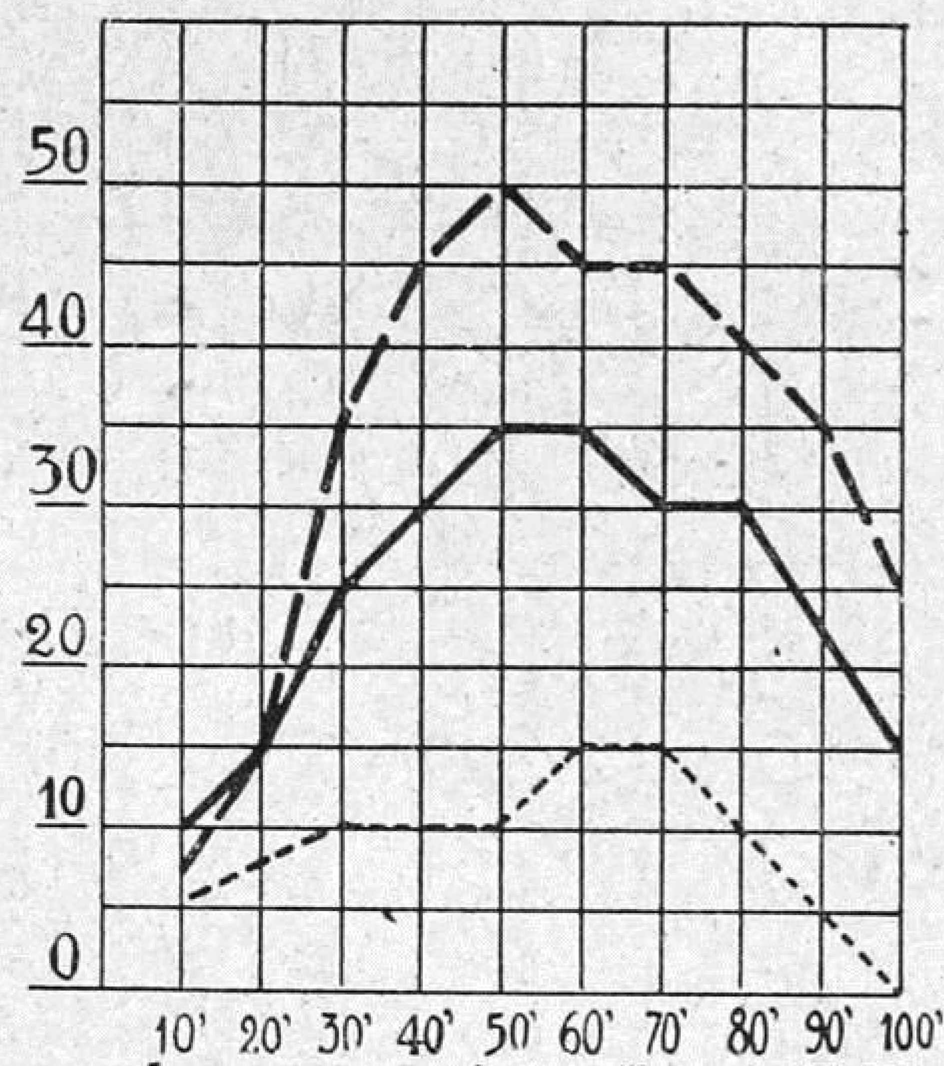


Fig. 3. — Caso III.

Inizia la cura il 30-VI e la prosegue fino al 12-VII. Viene dimesso il 14-VII. Sono scomparsi i dolori e in genere i disturbi.

Caso IV. — D. Attilio, anni 26. Entra il 5-III-1936.

Da circa 5 mesi ha dolori gravativi e senso di bruciore insorgenti una o due ore dopo i pasti; disappetenza accentuata.

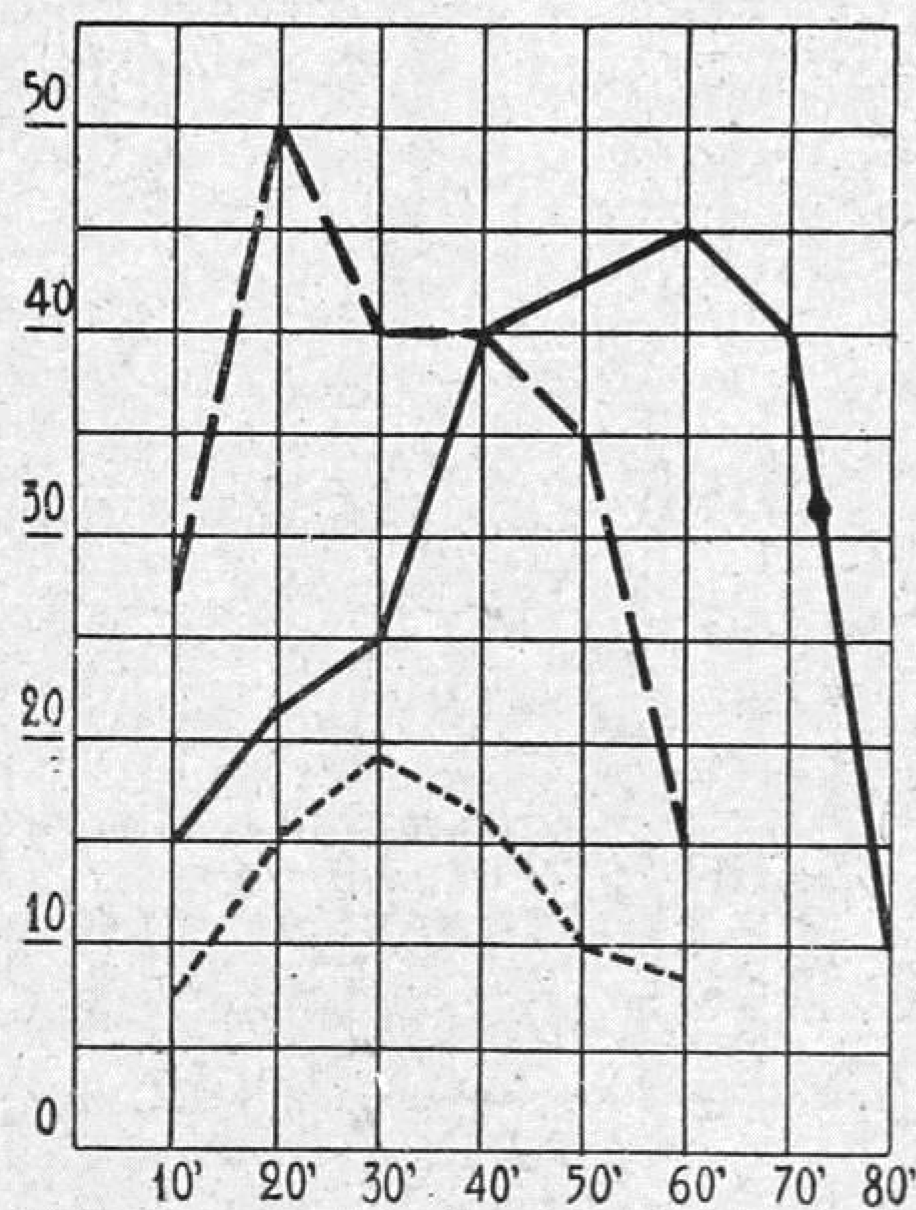


Fig. 4. — Caso IV.

Inizia la cura l'11-III e la prosegue fino al 4-IV. Esce il 6-IV, avendo ottenuto la scomparsa dei bruciori e dei dolori.

Caso V. — T. Fortunato, anni 38, operaio. Entra il 2-I-1936.

Da circa 10 anni accusa, a periodi, do-

lori epigastrici che durano mezz'ora-un'ora, a tipo crampiforme. Dopo una o due ore dai pasti ha bruciori, nausee, mai vomito.

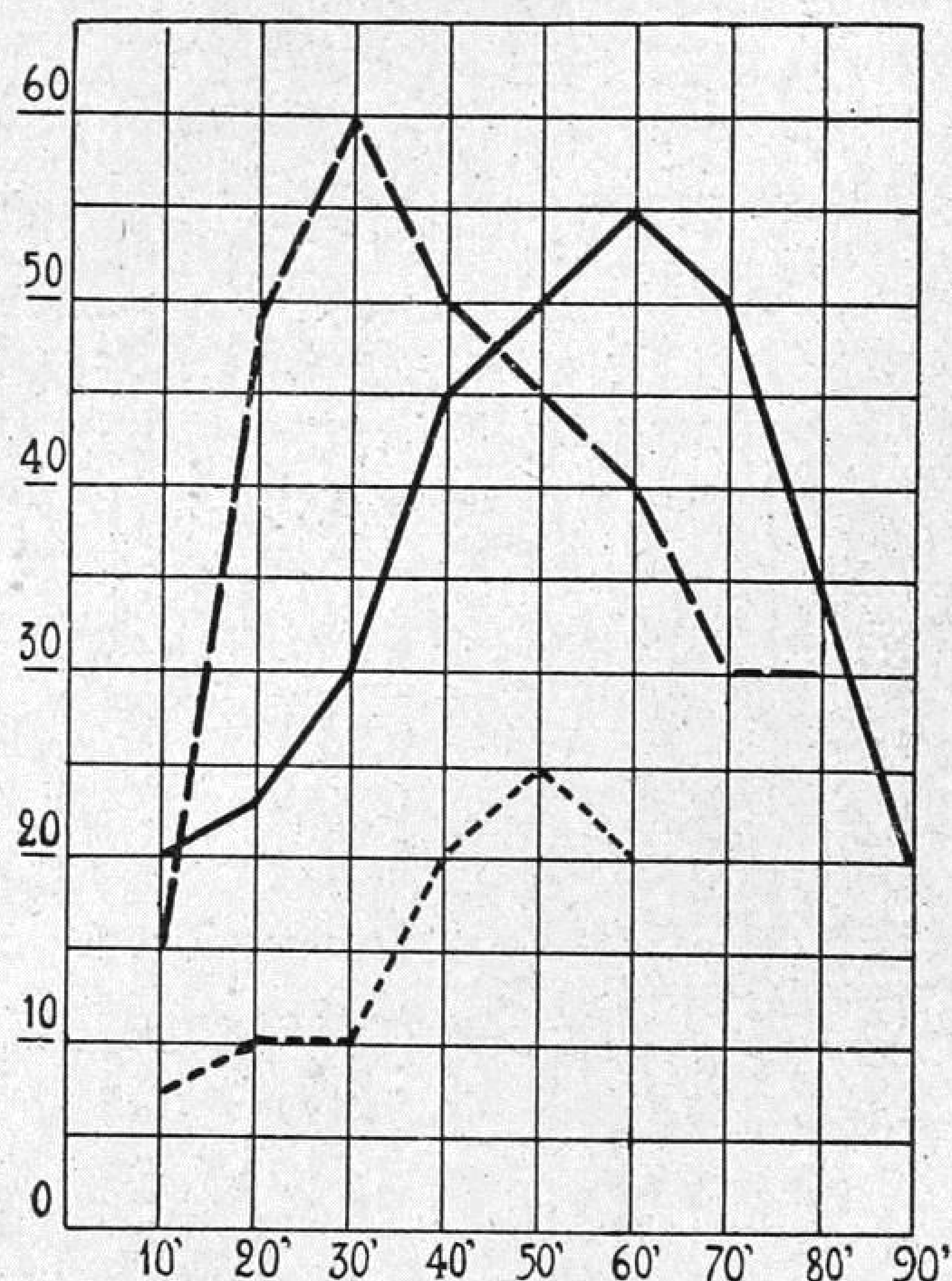


FIG. 5. — Caso V.

Inizia la cura il 7-I e la prosegue fino al 22-I. Esce il 24-I in ottime condizioni.

CASO VI. — V. Leandro, anni 40, operaio. Entra il 25-IV-1936.

Da circa due anni accusa disturbi gastrici caratterizzati da dolori e bruciori, insorgenti due-tre ore dopo i pasti, talora anche nella notte, nausee, talora ritorno di cibi.

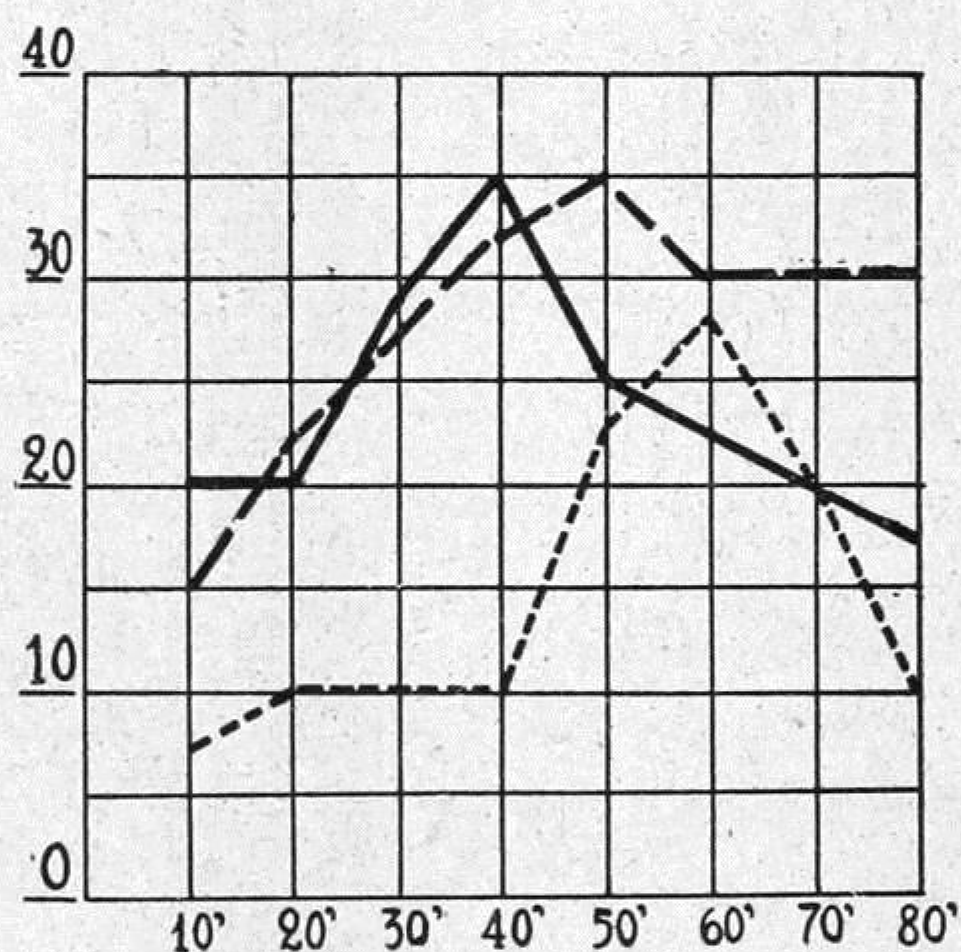


FIG. 6. — Caso VI.

Inizia la cura il 20-IV e la prosegue fino al 10-IV. Esce il 12-IV.

CASO VII. — R. Luciano, anni 32. Entra il 5-X-1936.

Accusa da sei mesi anoressia accentuata, nausee, dolori a tipo gravativo insorgenti mezz'ora-un'ora dopo i pasti.

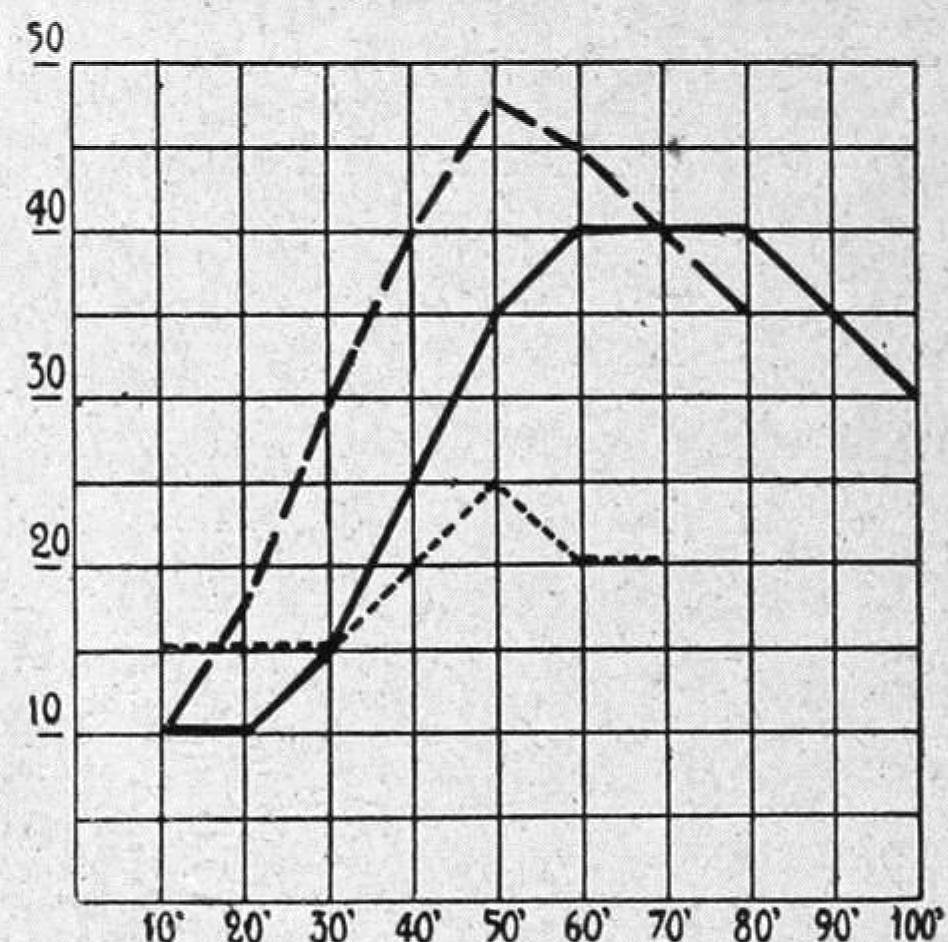


FIG. 7. — Caso VII.

Inizia la cura il 7-X e la continua fino al 20-X. Esce il 22-X.

CASO VIII. — B. Eligio, anni 55. Entra il 5-XII-1936.

Da 5 mesi ha senso di gonfiore e ripienezza dopo i pasti; qualche dolore addominale diffuso seguìto da 3-4 scariche alvine semi-liquide. Achilia istamino-resistente. Nessuna nota di anemia. Nessuna lesione radiologicamente rilevabile.

Inizia la cura il 27-XII e finisce il 12-I. Esce il 14-I, senza aver ottenuto alcun miglioramento in quel che riguarda la funzionalità gastrica.

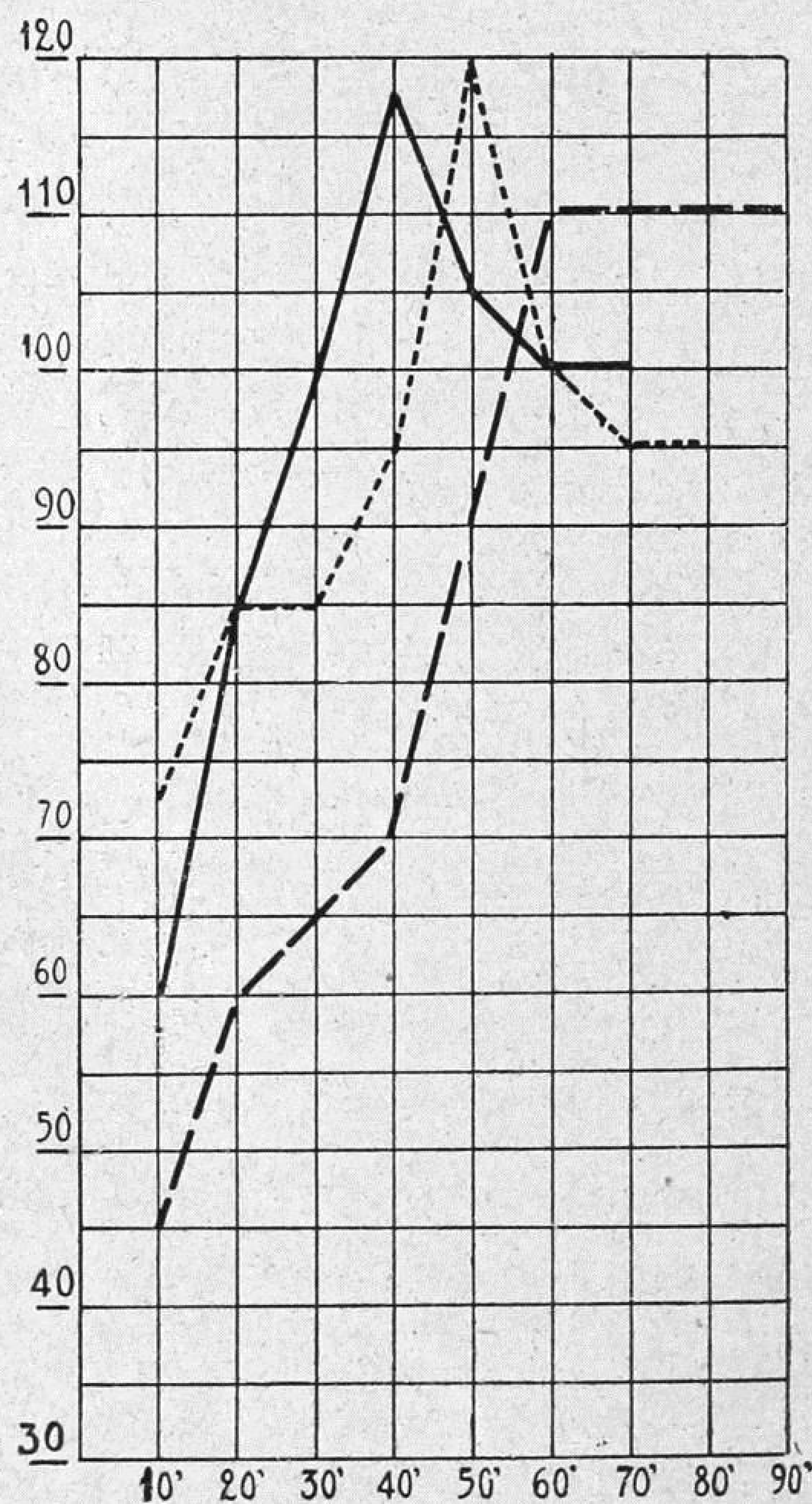


FIG. 8. — Caso IX.

CASO IX. — P. Amilcare, anni 30. Entra il 23-XI-1936.

Da circa 4 anni soffre, a periodi, di dolori epigastrici tardivi, accompagnati da bruciori; l'ingestione di cibi attenua momentaneamente il bruciore; talora dolori notturni; eruttazioni acide quasi continue.

Nel 1935 fu operato di appendicectomia senza ottenerne alcun vantaggio. Reiterati esami radiologici sono sempre stati negativi per lesioni ulcerative.

Inizia la cura il 7-XII e la continua fino al 21-XII. Esce il 23-XII, con notevole diminuizione dei disturbi soggettivi.

CASO X. — C. Novello, anni 18. Entra il 12-XI-1936.

Da circa 3 anni il paziente accusa un senso di peso all'epigastrio, quasi continuo,

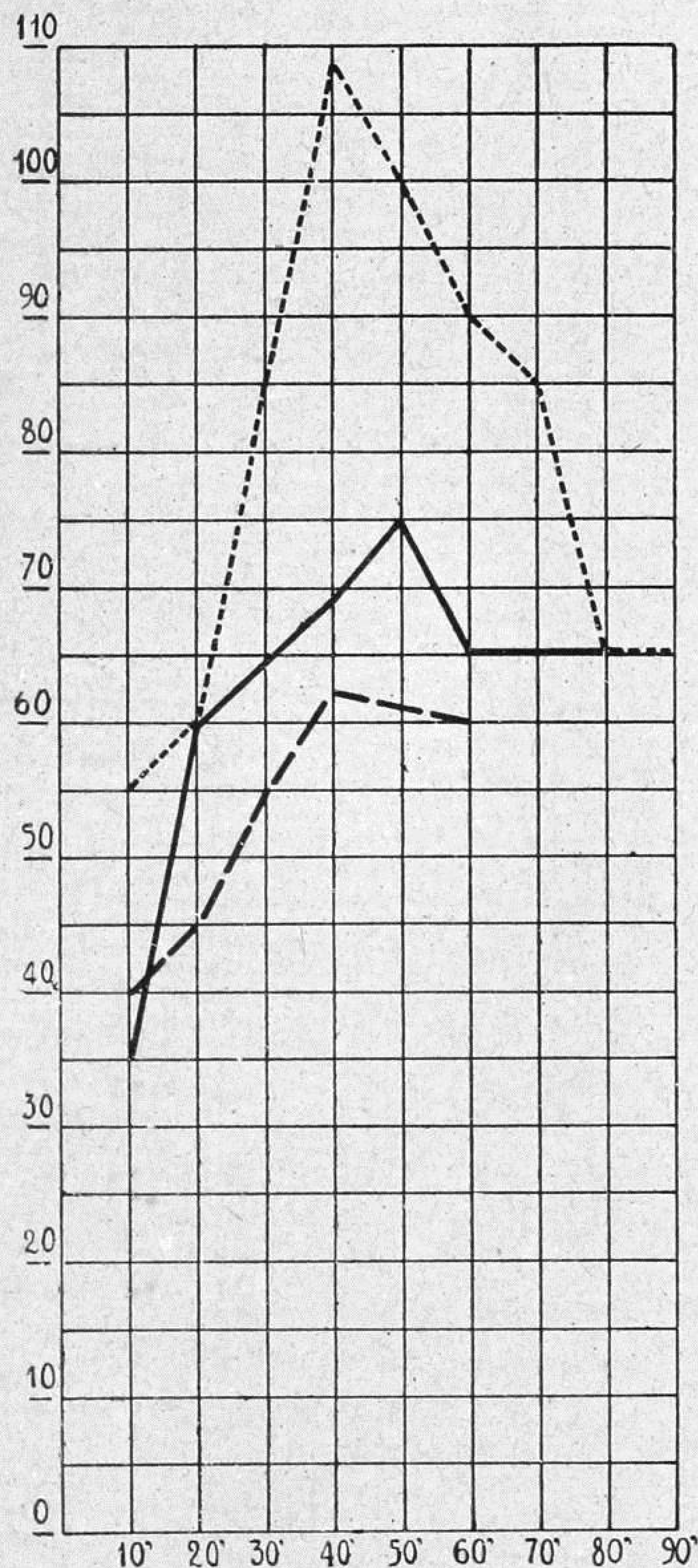


FIG. 9. — Caso X.

senza relazione con l'ingestione di cibi; mai veri dolori: solo, dopo il pasto, un senso di ripienezza. Appetito conservato; alvo libero; non vomito nè eruttazioni.

Inizia la cura il 20-XI e la continua fino al 6-XII. Esce l'8-XII guarito.

CASO XI. — R. Massimo; anni 52. Entra il 25-VIII-1936.

Da circa 2 mesi ha dolori epigastrici a tipo urente, insorgenti due-tre ore dopo i

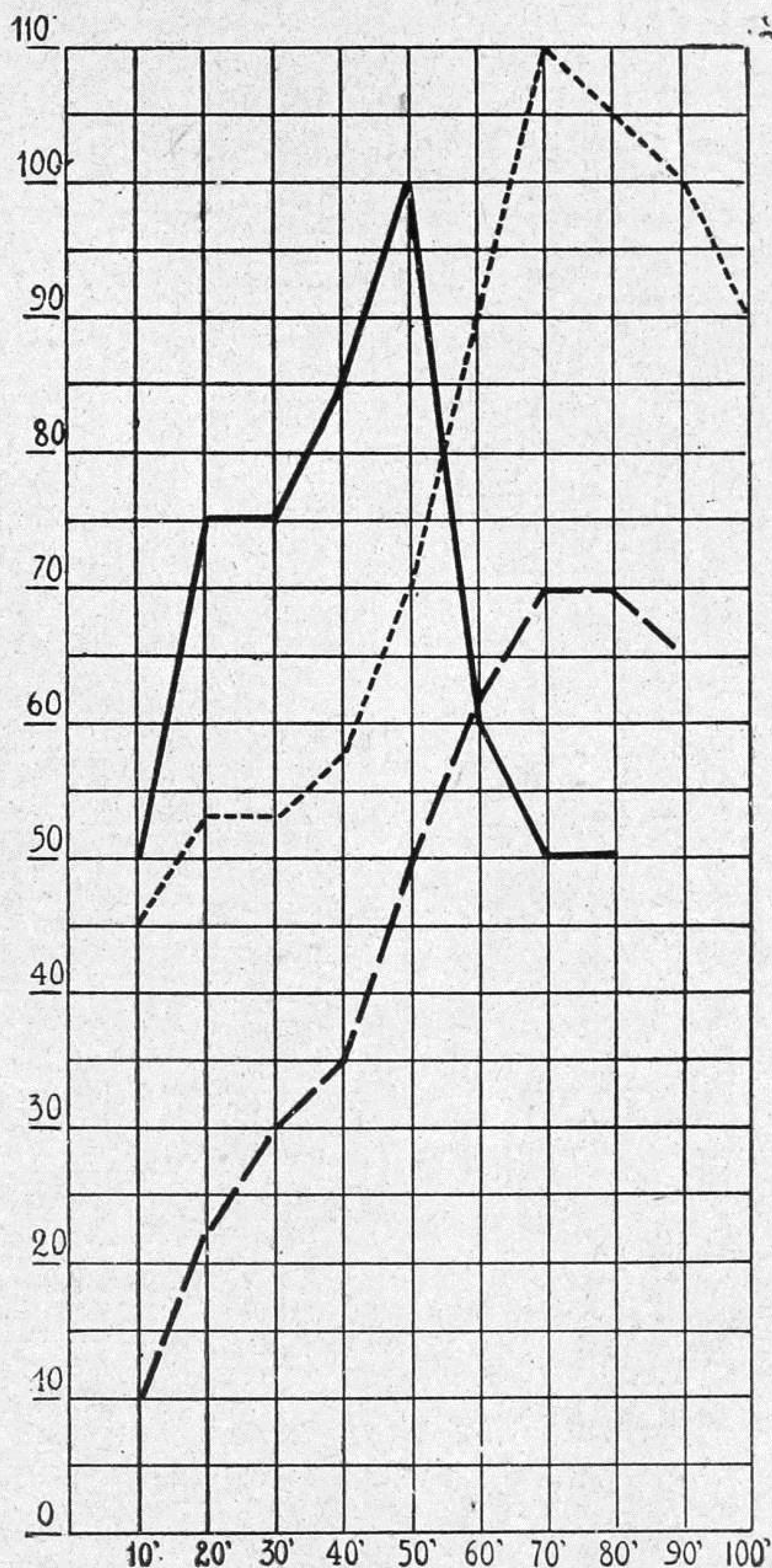


FIG. 10. — Caso XI.

pasti; abbondanti ritorni acidi; talora nausea e vomito con emissione di liquame a forte sapore acido.

Inizia la cura il 4-IX e la continua fino al 19-IX. Esce il 21-IX, assai migliorato per quel che riguarda i disturbi soggettivi.

CASO XII. — B. Giuseppe, anni 55. Entra il 25-V-1936.

Da circa 5 mesi, pare in seguito a forti disordini alimentari e ad abuso di vino, cominciò ad accusare dolori e bruciori epi-

gastrici, esacerbantisi 2-3 ore dopo i pasti; non nausee nè vomito.

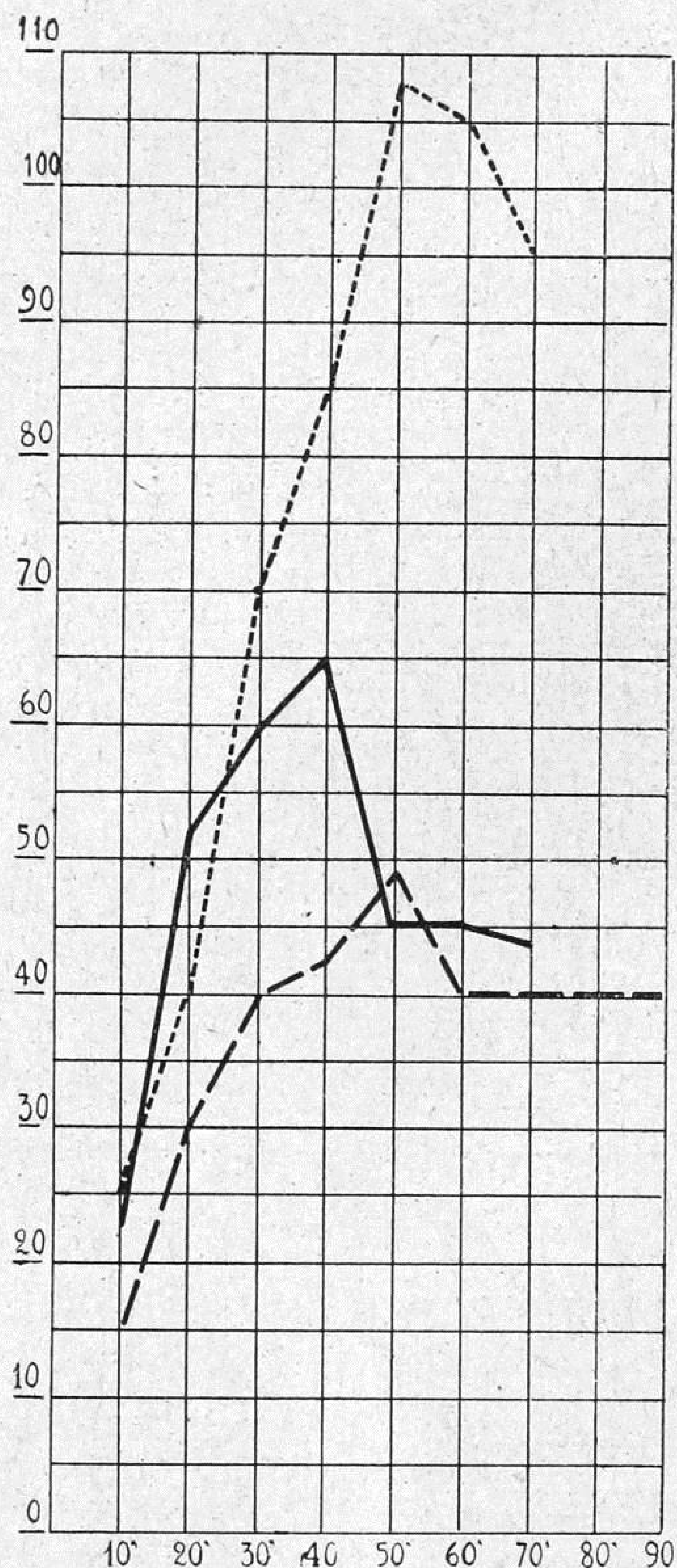


FIG. 11. — Caso XII.

Inizia la cura il 14-VI e la prosegue fino al 14-VII. Esce guarito.

CASO XIII. — F. Giuseppe, anni 40. Entra il 10-VI-1936.

Da 3 anni, a periodi, viene colpito, 4-5 ore dopo i pasti, da senso di peso e da bruciori di media intensità all'epigastrio; talora, ma più raramente, tali dolori insorgono anche di notte.

Inizia la cura il 20-VI e la continua fino al 4-VII. Esce assai migliorato per quel che riguarda i disturbi soggettivi.

CASO XIV. — T. Giovanni, anni 39. Entra il 20-VI-1936.

Da circa 18 mesi ha senso di peso e di ripienezza epigastrica, insorgente subito dopo i pasti e che dura 4-5 ore; abbondanti ritorni ed eruttazioni acide; non nausee nè vomiti.

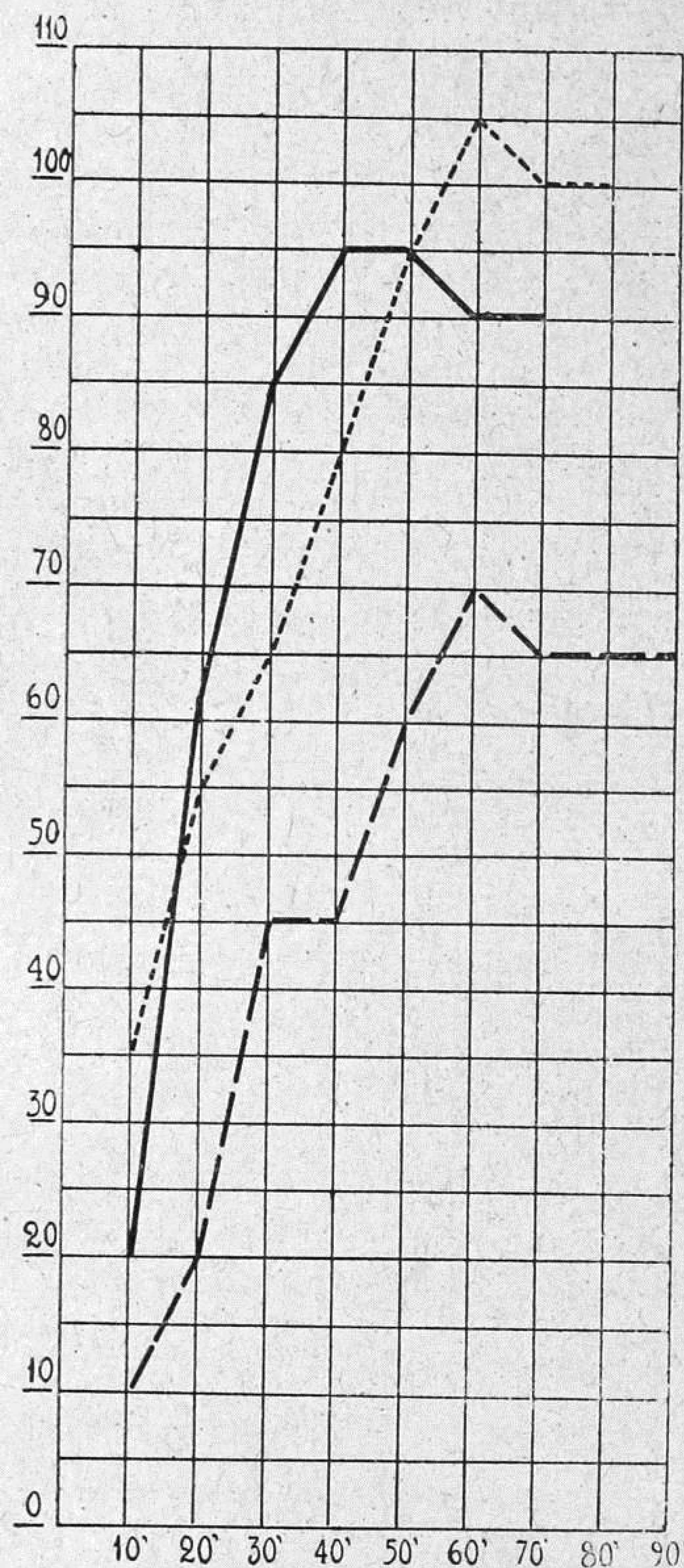


FIG. 12. — Caso XIII.

Inizia la cura il 26-VI e la continua fino al 10-VII. Esce avendo ottenuto un'attenuazione notevole dei disturbi.

CASO XV. — M. Giovanni, anni 34. Entra il 6-VI-1936.

Da circa due anni ha dolori a tipo trafittivo all'epigastrio, accompagnati talora da senso di bruciore, che raggiungono la massima intensità tre ore dopo i pasti e che si prolungano fino a sera; essi vengono attenuati dall'ingestione di nuovo cibo.

Inizia la cura il 16-VI e la continua fino al 30-VI. Esce guarito.

CASO XVI. — A. Angelo, anni 24. Entra il 16-XI-1936.

Da circa due anni soffre di disturbi gastrici, essenzialmente rappresentati da dolori insorgenti verso le ore 16 e le 24, e che durano 3-4 ore. L'intensità di tali dolori è in rapporto alla qualità e quantità di cibo. Non vomito. Inizia la cura il 22-XI e la continua fine al 6-XII. Esce soggettivamente guarito.

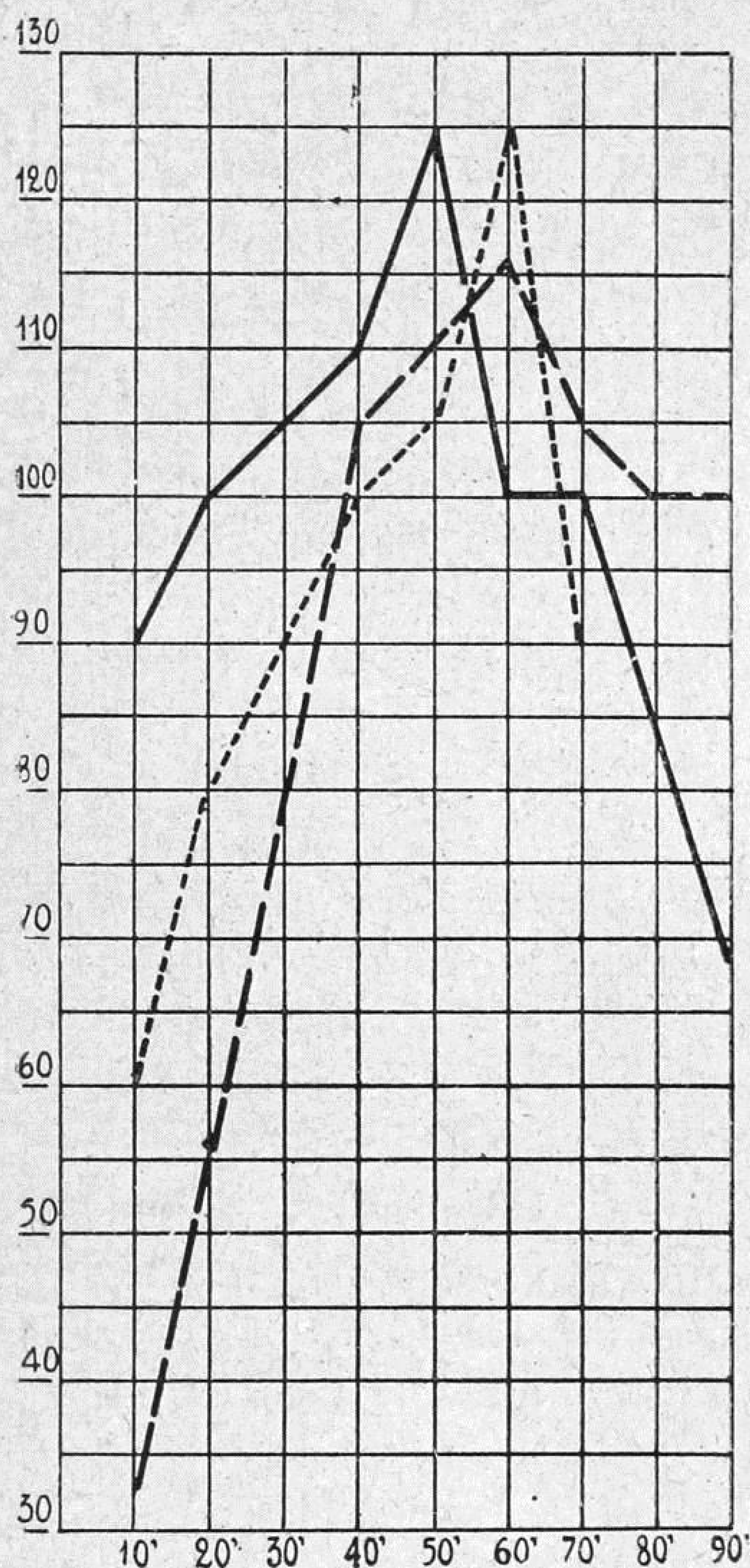


Fig. 13. — Caso XIV.

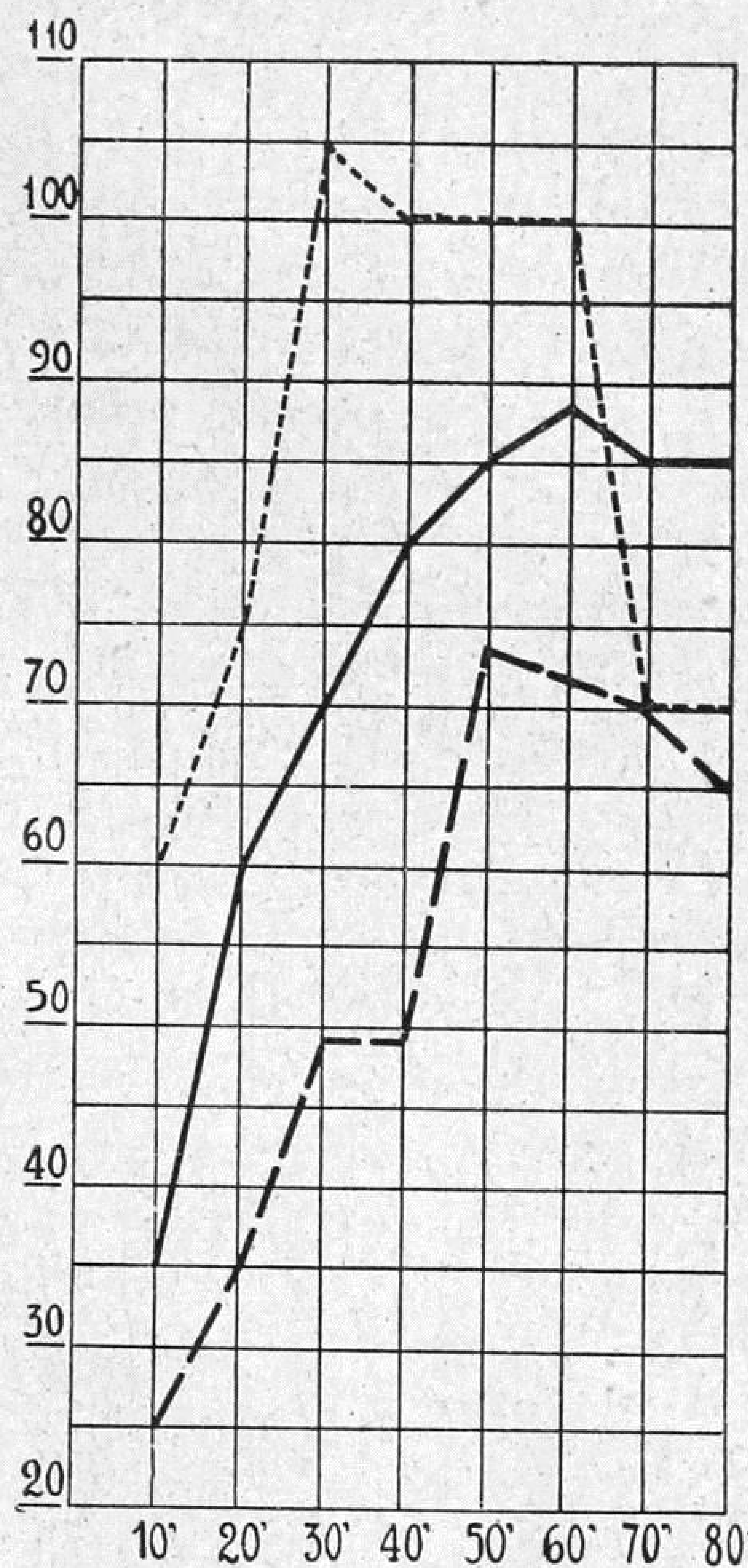


Fig. 14. — Caso XV.

Caso XVII. — B. Giovanni, anni 61. Entra il 18-II-1936.

Da circa 6 anni digestioni assai difficoltate, accompagnate da senso di peso e di ripienezza epigastrica; spesso nausee.

Si è riscontrata achilia istamino-resistente; non vi è nessuna nota di anemia.

Inizia la cura il 28-II e la prosegue fino al 16-III. Esce il 20-III, senza aver ottenuto alcun vantaggio per quel che riguarda il chimismo; sono invece diminuiti notevolmente i disturbi soggettivi.

Caso XVIII. — B. Roberto, anni 64. Entra il 10-III-1936.

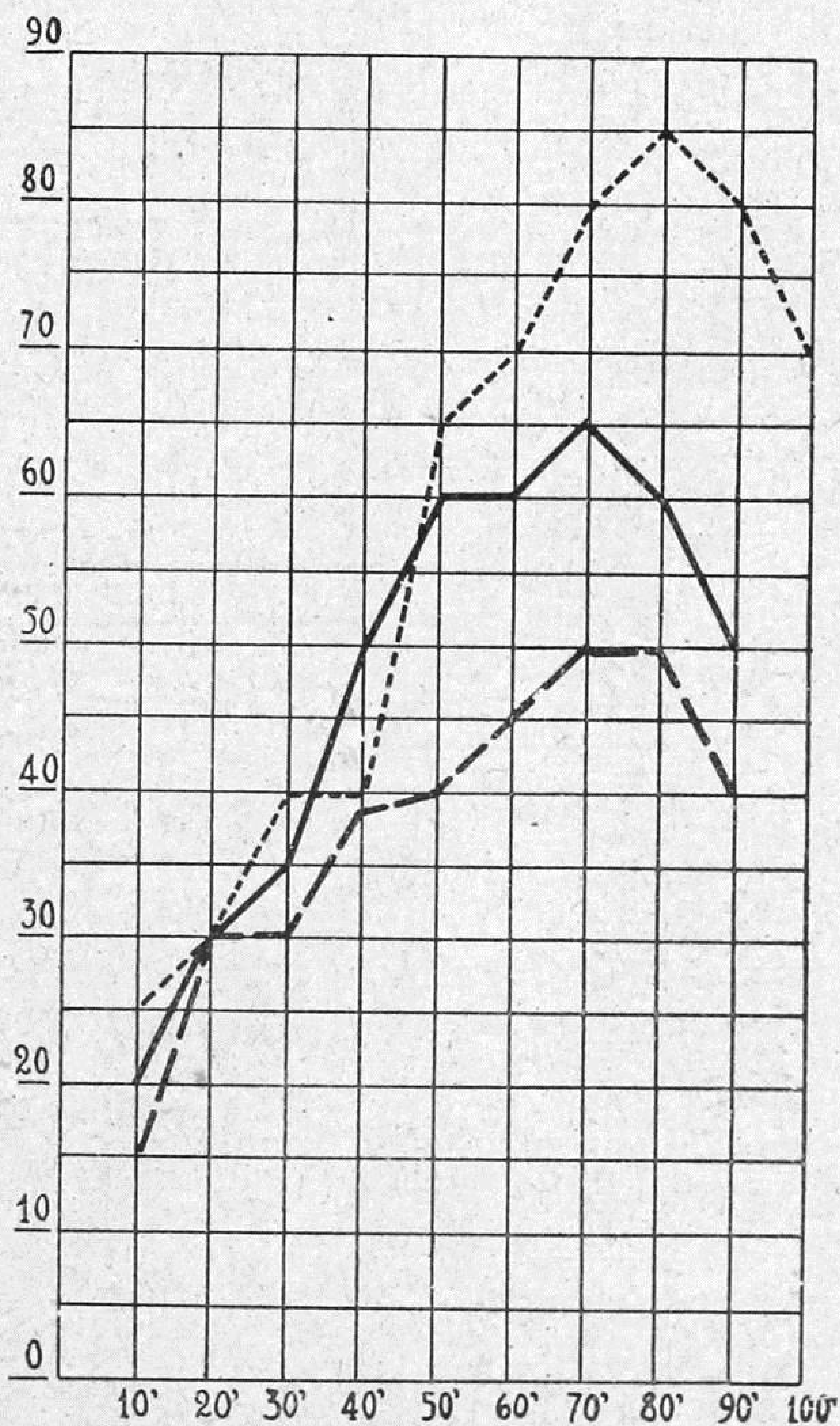
Da circa 3 anni ha anoressia, nausee, conati di vomito, bruciori dopo i pasti. Achilia istaminoresistente.

Inizia la cura il 20-III e la prosegue fino al 5-IV. Esce il 10-VI senza aver ottenuto vantaggio.

Caso XIX. — Z. Celestino, anni 33. Entra il 20-V-1936.

Da circa due anni ha digestioni accompagnate da senso di ripienezza gastrica, ritorno di cibo, non nausee. Nessuna nota di anemia. Achilia istaminoresistente.

Inizia la cura il 2-VI e la prosegue fino al 19-VI. Sono notevolmente diminuiti i disturbi soggettivi; ma non si sono ottenute



Dall'analisi di tali risultati emergono dunque alcune constatazioni interessanti.

Il primo e più importante rilievo è quello che riguarda l'effetto eccitosecretorio della marconiterapia sullo stomaco. Questa azione sembra costante ed uniforme nei casi di ipocloridria senza troppo avanzata atrofia della mucosa, ed appare in modo particolare manifesta raffrontando le singole frazioni orarie dell'acidità. Infatti nei casi I, III, V e VI, nei quali la deficenza della secrezione cloridrica si presentava, in grado più o meno notevole, in modo particolare nel 1° periodo del processo digestivo, con una curva ed ascesa assai ritardata, invece sotto lo stimolo delle onde corte si sono ottenute delle curve caratterizzate da una linea ascendente notevolmente più rapida. Nei casi III, IV e V, si è ottenuta inoltre una secrezione gastrica con valori in acidità assai superiore a quelli ottenuti prima della cura. Nei casi II e VII, in cui non si aveva un notevole ritardo della secrezione, si ebbero però dei valori assoluti assai più elevati.

In maniera più evidente si manifesta tale azione se si prendono in considerazione le curve secretive ottenute coll'estrazione frazionata del pasto sotto l'azione diretta ed immediata delle onde corte. Si sono infatti così ottenuti i valori più alti in acidità e curve di secrezione a fase ascendente ancor più rapida.

Noteremo inoltre che nei casi I e VI, nei quali, accanto ad un'accelerata comparsa dell'acidità cloridrica, non si sono ottenuti valori praticamente più alti dell'acidità stessa, si è in compenso osservato un notevole prolungamento della secrezione di succo gastrico, mantenendosi i valori dell'acidità uguali per un periodo più lungo del processo digestivo ed ottenendosi nel complesso una curva assai più prolungata.

L'analisi delle singole curve secretorie ottenute negli ipercloridrici mette anch'essa in evidenza un'azione normosecretrice delle onde corte, seppure meno intensa e meno costante di quella esercitata nei casi di ipocloridria. Tale influsso si esplica sia attraverso ad un'effettiva diminuzione dei valori assoluti di acidità, come nei casi I, X, XII e XV, sia, talora, con una regolarizzazione del tempo di secrezione nel senso di un relativo ritardo della comparsa dei valori massimi: si ha cioè un rallentamento della secrezione e si osservano delle curve secretive ad ascesa tendente alla ritardata rispetto alle curve ottenute prima del trattamento.

L'azione depressiva sull'iperacidità è ancor più evidente se si esaminano le grafiche della secrezione raccolte sotto l'azione diretta ed immediata delle onde corte. In questi casi infatti la differenza dei valori massimi di acidità, prima della cura e sotto l'azione delle onde corte, risulta in modo evidentissimo, come si constata dalla seguente tabella:

		Acidità totale massima prima dell'applicazione	Acidità totale massima sotto l'influenza immediata delle onde corte
Caso	X	110	62
»	XI	105	70
»	XII	110	50
»	XIII	105	70
»	XV	105	75
»	XVI	90	50

Così pure il rallentamento della secrezione, con ritardo della comparsa dei valori massimi di acidità, è più evidente sotto l'azione diretta delle onde corte (cfr. casi X, XIII, XV).

Finalmente in 4 casi di gastrite atrofica istamino-resistente non abbiamo ottenuto, come d'altronde era logico aspettare, alcun risultato per quel che riguarda il ripristino della funzionalità secretrice dello stomaco.

*
* *

Un rilievo che assume un'importanza assai grande dal punto di vista della pratica terapeutica è quello che riguarda l'azione analgesica esercitata dalle onde corte sui dolori gastrici e in genere sui disturbi dispeptici.

Tale azione, comune a tutti i mezzi di riscaldamento artificiale, comprese le comuni applicazioni termiche esterne (cataplasmi, borsa d'acqua calda, termoforo), è noto come assuma un carattere ben diverso ed un'importanza assai maggiore quando si passa al campo dell'endotermia. Già infatti la diatermia ha fornito a tal proposito ottime prove; ma ci sembra che l'effetto analgesico e, per così dire, eupeptico, raggiunga un'evidenza anche maggiore coll'uso delle onde corte, le quali poi presentano anche il vantaggio di una molto maggior comodità d'applicazione e di facile tollerabilità da parte del paziente. L'eccellenza dei risultati che, in quasi tutti i casi, abbiamo osservato per quanto riguarda la scomparsa o la diminuzione dei disturbi soggettivi durante e dopo la cura colle onde corte non ci sembra abbia riscontro negli effetti della diatermia colle onde medie. Ciò può trovare la sua spiegazione nella maggior profondità e regolabilità dell'azione termica delle onde corte; ma non è affatto da escludersi che dipenda da altri effetti biologici più complessi, di cui per ora sarebbe impossibile precisare l'intima essenza, data la scarsità delle conoscenze sicure in proposito.

Possiamo dunque concludere che la marconiterapia esercita sullo stomaco, nei casi di turbe secretorie del tipo di quelle da noi studiate, una doppia azione, di grande interesse, sia dal punto di vista fisiologico, sia da quello terapeutico: un effetto cioè analgesico e normosecretivo. L'azione normalizzatrice della secrezione acida si dimostra nei casi di ipersecrezione con una diminuita quantità dell'acido cloridrico secreto dopo il pasto di prova, e al contrario con un aumento della secrezione acida nei casi di ipocloridria. L'importanza di tale proprietà delle onde corte nella cura delle gastropatie appare in tutta la sua evidenza qualora si consideri la grande difficoltà che si incontra nell'ottenere, con qualsivoglia sussidio terapeutico, una modificazione della secrezione gastrica: basterà ricordare come attualmente la clinica riconosca la quasi impossibilità di diminuire, coi medicamenti, la secrezione dell'acido cloridrico dello stomaco. Secondo Boas e Kuttner non rimane al medico che di accontentarsi dei miglioramenti dei sintomi soggettivi, senza una vera diminuzione dell'acidità gastrica.

Ancora più importante è l'azione eccito-secretoria ottenuta nei casi di ipocloridria, se si pone mente all'assoluta impossibilità — astrazione fatta dall'azione istaminica — di far aumentare, con tecnica abitualmente e correntemente applicabile, la secrezione gastrica: onde ci si deve accontentare di una terapia prettamente sostitutiva, somministrando l'acido cloridrico mancante, Tutti i tentativi eseguiti, a questo proposito, per ottenere con mezzi terapeu-

tici l'aumento della secrezione acida hanno dato risultati scarsi o nulli, se si escludono le già citate esperienze colla diatermia, anch'esse, come si è visto, ad esito contraddittorio e non ben documentato.

Invece, come si è accennato, colle onde corte, in almeno cinque casi, su sette, di ipocloridria (e cioè nei casi II, III, IV, V e VII), si è ottenuta una completa normalizzazione della curva di secrezione, sia per quel che riguarda la rapidità della comparsa dell'acido cloridrico, sia per quel che riguarda i valori massimi ottenuti.

Tale constatazione di un'azione eccito-secretiva delle onde corte, su mucose gastriche a secrezione acida inferiore alla normale, che appare dalle nostre osservazioni così evidente, ci sembra della massima importanza, anche dal punto di vista biologico, e vi attiriamo sopra l'attenzione, perchè non ci consta che nessun altri l'abbia finora segnalata.

Ben poco possiamo dire sulla durata delle modificazioni secretorie ottenute, giacchè, come si è visto, solo in pochissimi casi abbiamo potuto nuovamente sottoporre alle necessarie indagini il paziente a notevole distanza di tempo. Non è improbabile che, di per se stessa, l'azione del trattamento non si protragga di molto, e che vi sia molta tendenza al ritorno a valori patologici. Ma ciò non toglie che possa esservi un effetto terapeutico anche duraturo, giacchè il ritorno alla norma della funzione secretoria può avere grande importanza nel permettere la guarigione dei fenomeni gastritici o il riequilibrarsi dell'innervazione vegetativa, sia per il miglioramento della funzione digestiva, sia per l'eliminazione del dolore coi relativi riflessi patologici, sia per la regolarizzazione della motilità e dell'irrorazione circolatoria, sia per un'influenza benefica, per così dire trofica, e magari antiflogistica, sulla mucosa stessa, e così via dicendo. Sta di fatto che i nostri malati, se non si sono potuti in genere sottoporre a nuovi sondaggi gastrici, sono però stati seguiti a lungo nel loro decorso clinico soggettivo e generale, e quasi sempre si è potuto così controllare un assai duraturo importante miglioramento, e spesso una vera e completa guarigione clinica.

Sul meccanismo di azione delle onde corte sulla secrezione gastrica si possono avanzare solo delle ipotesi, data la scarsità di nozioni precise e sicure intorno agli intimi effetti biologici delle onde corte, ed in particolare intorno alla loro influenza sulla vita cellulare. Non è probabile — nè sarebbe in accordo colle vedute attualmente più accette nei riguardi della marconiterapia — che questa agisca solo per l'effetto termico, sia pure endogeno, per quanto anche questo possa avere molta importanza ed assumere, per la profondità d'azione, una fondamentale differenza da tutte le altre forme di termoterapia, compresa la stessa diatermia.

Una prima ipotesi è quella che l'effetto terapeutico sia legato ad un'iperemia attiva locale, con iperlinfia, e con accelerazione e poi regolarizzazione del circolo locale, notoriamente alterato nelle gastriti. Ma, analogamente a quel che si è supposto a proposito della diatermia, è del tutto probabile che intervenga anche un'azione stimolatrice diretta sulle ghiandole gastriche e soprattutto su quelle piloriche, sotto forma di eccitazione alla funzionalità cellulare ed agli scambi locali, e magari di stimoli delle terminazioni nervose.

Queste due ipotesi, se possono spiegare bene l'azione eccito-secretoria (che d'altra parte ci è apparsa quella più evidente e terapeuticamente più importante), men bene ci aiutano a comprendere la diminuzione dell'iperacidità

in parecchi casi di ipercloridria; per quanto l'azione iperemizzante e regolatrice della circolazione locale e della funzionalità ghiandolare possa anche in questo caso contribuire al risultato.

Ma un fattore fondamentale, e forse il più importante, è da presumersi rappresentato dall'azione sul sistema nervoso vegetativo: sul quale non è difficile ammettere, in base a quanto si è già osservato in altre branche della fisioterapia e anche in altri campi della stessa endotermia, un influsso riequilibratore, per così dire anfotropo. In altre parole si può ammettere l'ipotesi che le onde corte tendano a riportare alla norma, anche nel distretto gastrico, la funzionalità del sistema nervoso autonomo, deprimendo la sezione ipertonica o stimolando quella depressa, e così ottenendo risultati terapeutici a prima vista contradditori.

È da rilevarsi che un notevole, talora spiccatissimo miglioramento soggettivo, e specialmente analgesico, si è ottenuto in parecchi di quei casi, in cui non si è potuto affatto influire sulla secrezione gastrica, e ciò sia negli ipercloridrici, sia, per quanto più di rado, negli achilici da gastrite atrofica. In questi malati, evidentemente, il beneficio si otteneva attraverso a meccanismi diversi dal mutamento della secrezione, e che rientrano invece nell'azione analgesica vera e propria, e probabilmente anche in quella neuroriequilibratrice.

Tali complessi meccanismi analgesici, in rapporto anche con un miglioramento della funzione motoria, entrano certo in giuoco altresì nello spiegare i vantaggi soggettivi in tutti i malati che dalla cura hanno tratto giovamento. In altre parole, pure là dove la secrezione gastrica è stata ricondotta alla norma o quasi, non in questo soltanto risiede la causa del miglioramento clinico: l'azione del trattamento è assai più complessa e completa, e riguarda anche la motilità (specialmente, supponiamo, coll'eliminazione degli spasmi) e la dolorabilità riflessa.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno sottoposto a marconiterapia locale diciannove casi di turbe della secrezione gastrica. In quasi tutti i malati hanno ottenuto un ottimo effetto analgesico, con miglioramento di tutti i sintomi soggettivi.

Su 8 casi di ipercloridria, 2 non hanno tratto nessun vantaggio per quanto riguarda l'acidità gastrica, mentre in 4, immediatamente dopo un ciclo di sedute, il chimismo gastrico è stato portato alla norma, ed in altri 2 è stato notevolmente migliorato.

In 4 casi di gastrite atrofica achilica istamino-resistente non si è ottenuto nessun effetto sulla secrezione cloridrica.

Particolarmente interessanti invece, e senza raffronti in precedenti ricerche sull'azione delle onde corte, sono stati i risultati raggiunti in 7 casi di ipocloridria: in 5 la secrezione, da valori molto bassi, è stata portata alla norma; negli altri 2 si è ottenuto un rilevante miglioramento.

L'azione delle onde corte appare anche più manifesta raffrontando le grafiche della secrezione costruite coi dati di acidità delle singole frazioni orarie: nei casi di ipocloridria la curva, che presenta un'ascesa assai ritardata, dopo il trattamento ascende molto più rapidamente. L'inverso avviene in parecchi casi di ipercloridria.

Tutti questi effetti delle onde corte sono ancor più evidenti se si prendono in esame i dati ottenuti coll'estrazione frazionata sotto l'azione diretta ed immediata del trattamento, e cioè durante una delle applicazioni, opportunamente prolungata.

BIBLIOGRAFIA.

AGNOLI R. e VALLEBONA A. *L'azione della marconiterapia sulla cinesi gastro-intestinale.* Radiologia e fisica medica, Nuova serie, vol. II, Sez. II (Bollettino di Marconiterapia), f. 1.

ALLODI A. *Il comportamento del chimismo gastrico verso stimoli fisici differenti (meccanici, termici, diatermici, elettrici) della regione gastrica studiato parallelamente nello stesso soggetto.* Archivio per le scienze mediche, vol. LIV, n. 2, 1930.

BORDIER H. *Diathermie e diathermothérapie.* Paris, Baillière et Fils, 1932, pagg. 422-427.

BRODY. Arch. of physical Ther., 1927, 3.

CIGNOLINI P. e collaboratori. *Marconiterapia. Trattato sulle onde corte nella biologia e nelle applicazioni terapeutiche.* Milano, Hoepli, 1936, pagg. 314-315.

DREESEN H. *Experimentelle und therapeutische Erfahrungen mit Diathermie.* Deutsch. med. Wochenschr., 1913, n. 37.

FUERSTENBERG e SCHEMEL. Deut. mediz. Wochenschr., 1912, n. 38.

GROTH R. e JEGOROW. *Eine neue Behandlungsmethode des Magensgeckwürs mit Diathermie bzw. kurzwelle Diathermie der sympathetischen und parasympathetischen Herden des Halses.* Münch. Med. Woch., 1933, n. 343.

HOLZER e WEISSENBERG. *Grundriss der Kurz-Wellentherapie.* Wien, Mandrich, 1935.

KAUFTHEIL L. e LIMA. Zeitschr. f. d. ges. physic. Ther., Bd. XXXI, H. 2, 1926.

KAUFTHEIL L. e SIMON A. S. *Ueber die Beeinflussung der Azidität des Mageninhaltes durch Diathermie.* Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie, 1926, H. 2.

KOWASCHIK G. *Diatermia.* Traduzione sulla VI edizione tedesca. Città di Castello, Soc. Tip. Leonardo da Vinci, 1930, pagg. 111-113 e 168-169.

LÜDIN M. *Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung äusserer lokaler Wärmeapplikationen auf die Funktion des Magens.* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1919, H. 1-2.

MAHLO. Münch. mediz. Woch., 1934, p. 190.

MARAGLIANO V. e collaboratori. *Trattato italiano di marconiterapia.* Bologna, Zanichelli, 1936, pag. 126.

MELOCCHI E. *La diatermia.* Pensiero medico, 1925, n. 6-7-8-9; Rivista di idrologia, climatologia e terapia fisica, 1928, n. 4.

SAIDMAN J. e MEYER J. *Les ondes courtes en thérapeutique.* Paris, G. Doin et C.ie, 1936, pagg. 190-191.

SETZU G. *Influenza dela diatermia sul potere funzionale dello stomaco in alcune forme di gastropatia.* Riforma med., vol. 36, pag. 125, 1920.

SCHÜTZ. Citato dal RAAB e dal CIGNOLINI.

STEWART CH. E. e BOLDYREFF W. N. *Effet de la diathermie sur les sécrétions gastrique et intestinale.* C. R. Soc. Biol., T. XCV, 1926, pag. 1226.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier — C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Agosto 1937 - XV Num. 8

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma

Direttore: Prof. C. Frugoni

La lipemia negli epatopazienti.

Dott. Claudio Campana.

Considerando la funzione centrale che il fegato svolge nel ricambio dei lipidi si potrebbe a priori presumere che le alterazioni anatomiche e quindi funzionali di questa ghiandola, abbiano notevole influenza sul quadro lipidico del sangue.

Numerose ricerche cliniche e sperimentali vengono a confermare questo presupposto. Negli itteri da stasi e da epatite acuta è costante il reperto di una iperlipemia. Panzer (26) e Widal (38), da molti anni hanno osservato che negli itteri non dissociati esiste ipercolesterinemia e che questa è a carico della sola colesterina libera, come è libera la colesterina della bile non più espulsa, ma riassorbita nel sangue. Klinkert (20) ha studiato la colesterina totale in malattie con ittero e senza ittero; la classificazione non è troppo esatta, perchè si trovano accomunati nella stessa classe un ittero da epatite acuta o cronica assieme con un ittero carcinomatoso o calcoloso di data antica o recente; i risultati sono però anch'essi nel senso di un costante aumento di colesterina sopratutto libera nelle malattie epatiche con ittero, e di un'egualmente costante caduta nelle forme anitteriche (per lo più cirrosi). Bisogna però ricordare che un ittero da occlusione per calcoli biliari sorprende l'organismo in uno stato di iperlipemia costituzionale che frequentemente si riscontra nei colelitiasici non itterici. Più dimostrativa è quindi l'iperlipemia che si riscontra negli itteri non litiasici o nelle epatiti itteriche, perchè essa si

manifesta in individui che prima dell'ittero avevano presumibilmente una lipemia normale.

Nelle malattie di fegato itteriche fu costantemente riscontrata ipercolesterinemia anche da Chauffard Laroche e Grigaut (9). L'ipercolesterinemia sarebbe per questi AA. legata direttamente alla ritenzione e indipendente dalla causa della ritenzione stessa. Questi tre autori, come risulta da un loro rapporto al XIV Congresso francese di medicina tenuto a Bruxelles nel 1920, ammettono che le cirrosi, al contrario degli itteri di varia natura, decorrono senza ipercolesterinemia, ma con eventuale caduta negli stadi terminali. Valori normali nelle cirrosi sono riferiti anche da Epstein (14) ed altri. Non manca però chi denuncia ipercolesterinemia nelle cirrosi sia itteriche che anitteriche (Weltmann (36), De Tullio (11), Petrinowski (27). In altre casistiche risulta invece che le cirrosi del fegato comportano una quasi costante ipocolesterinemia. Una ipolipemia costante e proporzionata alla gravità e alla durata della cirrosi è risultata anche nei casi da me esaminati nel corso di questa ricerca.

Come si vede, non esiste un completo accordo per quanto riguarda i rapporti tra i lipidi del sangue e le lesioni croniche del fegato. Un accordo assoluto è invece raggiunto per quanto riguarda gli itteri da occlusione varia o da epatite acuta; una grande quantità di ricerche ha riconosciuto che essi sono costantemente accompagnati da ipercolesterinemia totale; meno abbondanti sono le ricerche che hanno contemplato il comportamento di tutte le frazioni lipidiche in queste forme morbose. Oltre ai già accennati Panzer, Widal, Klinkert, Chauffard, Guy Laroche e Gigaut, ricordo ancora Robinson (23) che in itteri da ritenzione ha riscontrato valori di 225.334.375 mgr. % di colesterina; Petrinowski (27) che negli itteri infettivi trova una media di colesterinemia di mgr. 283 % che può però giungere al quadruplo e più del valore normale. Anche Epstein (14) trova ipercolesterinemia negli itteri da ritenzione. Ricordo ancora Adler e Lemmeh (1), Thannhauser e Schaber (35), Heinlein (18), ecc. L'elenco potrebbe continuare ancora e non potrebbe che confermare quanto si è detto.

Solo Secchi (30) ha notato casi di ittero senza ipercolesterinemia.

Anche la ricerca sperimentale in animali da laboratorio conferma ciò che si riscontra nella patologia clinica.

Borgatti (4), Benatti (3), Ssocholow (32) ed altri, dopo avvelenamento con tossici del fegato, riscontrano in animali da laboratorio una più o meno forte ipercolesterinemia seguita, secondo alcuni, da una seconda fase ipocolesterinemica.

Nakatsuka e Mitsushiga (24), avvelenando conigli con cloroformio, trovano nel siero un aumento di colesterina totale, acidi grassi e lecitina che raggiunge il massimo dopo 8 giorni per tornare alle medie di partenza dopo 15 giorni. Gli stessi AA. dopo legatura del coledoco, notano un aumento dei lipidi del sangue nel seguente ordine quantitativo: acidi grassi totali, colesterina e, meno di tutti, lecitina-Rémond, Colombies, Trégant (39), dopo legatura del coledoco, hanno visto triplicarsi i valori della colesterina nel sangue dell'animale operato.

Molto interessante è notare come sia nelle osservazioni cliniche che nei reperti sperimentali, gli AA. si trovino d'accordo nel riscontrare un fenomeno strettamente legato alla più o meno grave offesa subita dalle cellule

epatiche: e cioè che l'aumento della colesterina totale è prevalentemente a carico della colesterina totale, mentre la colesterina combinata, salvo rare eccezioni, si dimostra diminuita.

Thannhauser e Schaber (35) per primi dimostrarono che gli esteri colesterinici cadono nelle gravi lesioni epatiche fino quasi a scomparire in caso di atrofie giallo-acute, così da giustificare l'espressione di « Estersturz ». Sperimentalmente si è riscontrato una forte caduta degli esteri colesterinici con un notevole aumento della colesterina libera, come immediata conseguenza dell'estirpazione del fegato nei cani (Enderlen, Thannhauser e Jenke) (12). Si comprende la somiglianza del quadro lipidico in questi due casi, quando si pensi che in un'atrofia giallo-acuta si può considerare il fegato come non esistente. Anche Adler e Lemmel (1) nelle forme gravissime di insufficienza epatica (atrofie giallo-acute e subacute), hanno riscontrato una grave caduta degli esteri colesterinici, mentre per contro nelle cirrosi volgari gli esteri non hanno dimostrato ai suddetti AA. alcuna caduta. Che nella cirrosi epatica anitterica non esista una diminuita esterificazione della colesterina lo pensano anche Chauffard, Laroche e Grigaut (9) mentre essi ammettono una costante moderata diminuzione degli esteri colesterinici nei comuni itteri meccanici, quale ne sia la causa e anche nelle cirrosi itteriche (vedi anche Laroche, Grigaut e Costes (19); più considerevole sarebbe la caduta degli esteri negli itteri gravi. Gli esteri colesterinici cadono anche dopo avvelenamento del fegato con fosforo così secondo i suddetti Autori francesi come anche secondo Heinlein (18).

Gebhardt (16) riscontra una caduta della colest. e degli esteri negli itteri catarrali e nelle atrofie giallo-acute. Petrinowski (27) constata una caduta degli esteri colesterinici negli itteri catarrali. Anche de Morais Sarmento e da Costa (23) concludono per una diminuita forza di esterificazione del fegato per la colesterina nelle gravi lesioni parenchimatose mentre, secondo questi stessi AA., le comuni cirrosi senza complicazioni decorrerebbero con una normale esterificazione della colesterina libera. Capra (7), Wendt (37), Epstein (14), altri, confermano con le loro ricerche questa alterazione del metabolismo degli esteri colesterinici negli epatopazienti, su cui insiste anche Thannhauser in un suo recente libro (34), affermando inoltre che il fegato è l'organo regolatore del rapporto tra colesterina libera e combinata. Ricordo però che nel campo di gravi lesioni epatiche, e persino di epatectomia, non tutti gli Autori sono d'accordo: Rosenthal, Licht e Melchior (29), con esperienza di epatectomia, Bürger e Habs (6) in lesioni epatiche gravi, Stern e Suchantke (33) in ricerche cliniche sperimentali, non hanno constatato che gli esteri di colesterina siano scomparsi dal sangue e neppure spesso diminuiti.

Si può però comunque concludere che negli itteri da stasi e nelle epatiti acute si riconosce generalmente una ipercolesterinemia a carico della frazione libera, con caduta più o meno grave di quella eterificata, in rapporto alla gravità della lesione; nelle cirrosi alcuni ammettono valori normali di colesterina, altri pensano che sia aumentata, altri infine asseriscono che nelle cirrosi vi sia sempre una ipocolesterinemia.

In quanto al rapporto esteri colest./colest. libera nelle cirrosi, molti AA. pensano che esso non subisca alcuna alterazione, salvo nei casi terminali o complicati ad ittero, mentre altri AA. hanno riscontrato nelle cirrosi una diminuita esterificazione della colesterina. Anche nel campo teorico gli AA.

sono divisi, inquantochè alcuni pensano che il fegato intervenga attivamente nel regolare il rapporto tra esteri colesterinici e colesterina libera (Thannhauser. Adler, Chauffard-Laroche, Grigaut, Heinlein ecc.) mentre altri (Bürger e Habs, Bufano (5), Stern e Suchantke (33) ed altri) pensano di escludere l'ipofunzione epatica come causa diretta della diminuzione degli esteri colesterinici nel sangue; per Bufano si tratterebbe di un fenomeno dovuto più agli effetti dell'ipofunzione (denutrizione, anoressia, alterata secrezione epatica e pancreatica), che all'ipofunzione stessa.

Come si vede, i rapporti tra lipemia e malattie del fegato sono stati oggetto di numerose ricerche cliniche e sperimentali, visto il grande interesse teorico e pratico della questione; però non si può dire che siano stati raggiunti risultati definitivi e sicuri.

In questa ricerca mi sono proposto di portare un contributo personale allo studio della lipemia nelle diverse forme di malattie epatiche.

Ho diviso i malati in due gruppi:

nel primo gruppo ho riunito i casi di malattie epatiche recenti con ittero: epatiti acute ed itteri meccanici di varia natura;

nel secondo gruppo ho contemplato quasi esclusivamente casi di cirrosi volgari di Laennec, semplici, anitteriche, alcune delle quali hanno avuto la conferma autopsica.

Non ho avuto occasione di studiare casi di atrofia giallo-acuta o subacuta del fegato e non ho esteso le ricerche ad altri tipi di cirrosi o di pseudo-cirrosi.

Alcuni casi sono stati studiati col metodo di Autenrieth e Funk (2) per la sola colesterina totale; in altri casi ho studiato tutte le frazioni lipidiche con il metodo di Monasterio (22) che permette, attraverso la precipitazione con digitonina (Windaus) uno scrupoloso dosaggio delle due frazioni colesteriniche; ho inoltre dosato i fosfatidi e gli acidi grassi e grassi neutri, pensando che una ricerca basata sul solo dosaggio della colesterina totale non può oggi essere ritenuta sufficiente per una esatta valutazione dei diversi fenomeni inerenti ai rapporti tra fegato e lipidi ematici.

Il sangue fu prelevato la mattina a digiuno da almeno 12 ore dalle vene del gomito, i dosaggi furono eseguiti nel siero, dopo coagulazione in termostato. Ho preferito eseguire i dosaggi sul siero anzichè sul sangue in toto, vista la differente distribuzione della colesterina libera nel siero e nei globuli rossi.

PROTOCOLLI.

Storie cliniche — I Gruppo.

Caso I. — R. Germana. Calcolosi epatica; ittero da stasi in soggetto con epatosplenomegalia malarica e luetica. Ittero completo e prurito da 9 giorni. Fegato: in alto al 4° spazio; in basso deborda 4 dita dall'arco costale; margine duro, irregolare, dolente. Milza dura, debordante un dito dall'arco. Non versamento addominale. Pigm. bil. e urobilina nelle urine presenti. H. v. d. B. diretta, pronta, positiva. Bilirubinemia: 7,12 ‰. Azotemia 0,18 ‰. R. W. ++++.

Caso II. — L. Umberto, a. 57. Cirrosi epatica e calcolosi biliare. Fortemente ascitico. Apiretico. Da 3 mesi dimagramento, astenia, tumefazione dell'addome. Una settimana fa colica epatica violenta seguìta da ittero Feci acoliche; urine scure; prurito.

Fegato: margine sup. al 4° spazio; margine inf. deborda 2 dita dall'arco, sulla ascellare ant. Durezza aumentata; superficie regolare; bordo tagliente, non dolente alla pal-

pazione. Milza palpabile, non dolente. Urine: alb. ++; urob. tracce. Pigm. bil. ++; sangue +++; indacano ++.

Bilirubina 2,70; H. v. d. B. diretta, pronta, positiva. Feci: stercobilina pres. R. W. negat.; pressione 80-125.

Caso III. — F. Romolo, a. 51. Ittero da occlusione per probabile tumore delle vie biliari. Apiretico. Da 3 settimane ittero intenso, prurito, feci scolorate, cretacee, untuose; urine intensamente colorate. Fegato: margine inf. alla ombellicale trasversa in corrispondenza dell'emiclaveare d.; margine ottuso, regolare, non dolente; superficie liscia, uniforme, duro-elastica. La cistifellea non si palpa. La milza, dura, è difficilmente palpabile. Urine: alb. +; urobilina +; pigm. bil. +++; sali biliari +++; feci: pigm. bil. ++; stercobilina ++; Weber leggerm. positiva. Bilirubinemia 7,12; H. v. d. B. diretta, pronta, positiva. R. W. negativa.

Caso IV. — O. Giuseppina, a. 25. Epatite semplice con colecistite. Da 15 giorni modica febbre, malessere, vomiti, astenia. Ittero completo; feci chiare, cretacee, urine scure. Addome piano, trattabile.

Fegato: margine inf. deborda 2 dita dall'arco; margine di consistenza aumentata, liscio, dolente. Si palpa il polo inf. della milza nelle profonde inspirazioni. Urine: urobilina +; pigm. bil.: tracce; indacano: tracce; bilirubinemia 4,80; stercobilina presente; R. W. negat. Press. 60-100.

Caso V. — La M. Ada, a. 28. Epatite semplice; ittero completo da 20 giorni associato a prurito; urine scure; feci scolorate, cretacee. Mai coliche. Fegato: in alto alla 5ª costa; in basso deborda 3 dita dall'arco. Il margine è arrotondato, dolente; non si palpa la milza. Urine: urob. +; pigm. bil. +; indacano +; bilirubinemia 8,32; sali biliari nel sangue mgr. 20 ‰; H. v. d. B. diretta, pronta, positiva; R. W. negat.; press. 80-120.

Caso VI. — M. Elena, a. 33. Colecistite calcolosa; apiretica; ittero da ritenzione da 4 giorni. Fegato debordante a margine arrotondato. Dolente il punto cistico. Pigm. bil. nelle urine. Reaz. di H. v. d. B. nel siero: diretta, positiva, pronta. Press. 65-105. Feci acoliche.

Caso VII. — B. Vaniglio, a. 25. Angiocolite; ittero da 30 giorni; apiretico; fegato debordante 3 cm. a margine arrotondato, leggermente dolente, regolare. Pigm. bil. presenti nelle urine. H. v. d. B. nel siero: diretta, pronta positiva; press. 78-125. Feci scolorate.

Caso VIII. — S. Cesare, a. 40. Epatite acuta semplice. Ittero da 3 settimane. Fegato debordante 2 cm. dall'arco costale, duro, elastico, arrotondato, liscio. Pigm. bil. nelle urine. H. v. d. B. diretta pronta, positiva. Press. 65-110. Feci scolorate.

Caso IX. — O. Caterina, a. 24. Ittero catarrale. Ittero da 12 giorni, apiretica. Feci acoliche. Fegato ingrossato, liscio, debordante 4 cm. dall'arco costale; press. 65-110; H. v. d B. diretta, ritardata. Pigm. bil. nelle urine: presenti.

Caso X. — D. Dante, a. 46. Ittero completo da epatite luetica interstiziale diffusa. Ittero completo da 10 giorni. Apiretico. Grosso fegato debordante a superficie liscia, piuttosto aumentato di consistenza; H. v. d. B. diretta, pronta. Pigm. bil. nelle urine presenti; R. W. +++.

Caso XI. — N. Antonio, a. 61. Epatomegalia da metastasi neoplastica per carcinoma gastrico. Ittero da ritenzione per compressione dell'iio epatico da circa un mese. Grosso fegato duro, irregolare, debordante 10 cm. dall'arco costale; leggera asctie. Stercobilina nelle feci assente. Pig. bil. nelle urine presenti. H. v. d. B. diretta, pronta.

Caso XII. — B. Giovanni, a. 52. Cancro-cirrosi del fegato e diabete. Ittero e ascite da 20 giorni. Il lobo. s., durissimo, deborda dall'arco costale irregolare. Intensa urobilinuria e tracce di pigm. bil. nelle urine. H. v. d. B. diretta, ritardata. Glicosuria 25 %. Glicemia 2,12 %.

Storie cliniche — II Gruppo.

Caso XIII. — A. Francesco, a. 58. Cirrosi epatica. Fortemente ascitico; edemi agli arti inferiori; reticolo venoso superficiale visibile. Fegato: margine sup. alla costa 4ª; margine inf. non si può palpare; la milza non deborda. Dopo la paracentesi l'ala sinistra deborda un dito; il margine è duro, tagliente. Urine e sangue: n. d. n.

Caso XIV. — C. Pietro, a. 43. Cirrosi epatica. Fortemente ascitico; addome enorme; la cicatrice ombellicale protrude; numerosissime vene superficiali. Urine: albumina ++; urobilina +; sangue +; indacano +; R. W. negativa; press. 70-135. Il paziente presenta segni clinici di insufficienza epatica.

Caso XV. — T. M., a. 45. Cirrosi epatica ed epatite luetica. Cancro della testa del pancreas (controllo autopsico). Il fegato deborda 3 dita dall'arco costale; anche il lobo sinistro è aumentato; il margine è duro, non lobato, lievemente dolente; la milza non è palpabile; edemi agli arti inferiori. Anemia considerevole; epistassi, emorragie gengivali. Urine: alb.: tracce; urobilina +; pigm. bil. +; feci: stercobilina ++; Weber +++. Bilirubinemia 3,30. Reaz. di H. v. d. B. nel siero diretta, pronta, positiva; press. 65-105.

Caso XVI. — L. Vincenza, a. 66. Cirrosi epatica con ascite datante da 4 mesi. Non si palpa il fegato. Esame delle urine: intensa urobilinuria. Condizioni generali discrete. Press. 90-115.

Caso XVII. — F. Natalia, a. 36. Cancro primitivo del fegato con metastasi multiple (controllo autopsico). Tutto il quadrante addominale superiore destro e l'epigastrio erano occupati da una massa lapidea a superficie irregolare che al controllo autopsico risultò costituita dal fegato neoplasticamente infiltrato. Scarso il liquido ascitico; non ittero; non febbre; press. art. 12-105.

Caso XVIII. — R. Giacomo, a. 49. Cirrosi epatica con versamento ascitico da 20 giorni. Si palpa il lobo sinistro del fegato duro, a superficie granulosa; margine tagliente appena affiorante all'arco costale; apiretico, non ittero. Reaz. di H. v. d. B. negativa. Intensa urobilinuria. Press. art. 90-155.

Caso XIX. — B. Amelia, a. 52. Cirrosi epatica; ascite ed edemi. Temperatura subfebbrile. (Al controllo autopsico il fegato apparve enormemente ridotto di volume, durissimo). Lievissimo stato di sub-ittero. Tracce di pigm. bil. nelle urine. H. v. d.B. diretta, ritardata, leggermente positiva.

Caso XX. — L. Orante, a. 39. Cirrosi epatica. Ascite ed edemi agli arti inferiori; apiretico; non ittero. Il fegato si palpa all'epigastrio durissimo, a superficie leggermente irregolare, a margine sottile. Urobilinuria intensa. Reaz. di H. v. d. B. negativa.

Caso XXI. — Di L. Armando, a. 30. Pregresso ittero da epatite semplice guarita in soggetto con fegato in via di cirrosi (volgare o luetica?). Ascite in via di regressione. Scarsa urobilinuria; assenza di pigm. bil. nelle urine. Reaz. di H. v. d. B. negativa. R. W. positiva; condizioni generali buone.

RISULTATI

(Espressi in mgr. per 100 cc. di sangue).

I Gruppo.

Metodo di Monasterio.

CASO	FRAZIONI LIPIDICHE (1)								
	G. N.	F.	C. T.	C. L.	C. C.	E C.	L. T.	E. C. : C. L.	F. : C. T.
1	87	725	217	124	93	156	1092	1,25	3,35
2	439	572	109	93	16	27	1130	0,29	5,24
3	72	532	214	212	2	3	819	0,01	2,48
4	108	427	112	57	55	92	684	1,61	3,81
5	218	531	250	128	122	205	1082	1,60	2,12
Medie	184	557	180	123	57	96	961	0,77	3,20

(1) G. N. = Grassi neutri e acidi grassi.
F. = Fosfatidi.
C. T. = Colesterina totale.
C. L. = Colesterina libera.
C. C. = Colesterina combinata.
E. C. = Esteri colesterinici.
L. T. = Lipidi totale.

Metodo di Autenrieth.

Caso	Colest. totale
6	170
7	131
8	116
9	316
10	240
11	232
12	167
Media	196

II Gruppo.

Metodo di Monasterio.

CASO	FRAZIONI LIPIDICHE								
	G. N.	F.	C. T.	C. L.	C. C.	E. C.	L. T.	E. C.: C. L.	F. : C.
13	126	225	125	75	50	84	510	1,12	1,80
14	28	298	100	78	22	37	441	0,46	2,98
15	28	169	54	50	4	7	234	0,14	3,13
Medie	60	230	93	67	25	42	395	0,57	2,64

Metodo di Autenrieth.

Caso	Colest. totale
16	105
17	124
18	91
19	119
20	148
21	127
Media	119

I Gruppo (Itteri da occlusione e da epatite acuta).

Nei sette casi studiati col metodo di Autenrieth (dal caso VI al XII) la media della colesterina totale è stata superiore alla norma, così come nei 5 casi (I-V) studiati con metodo di Monasterio. In questi ultimi, la media fu di mgr. 180 %, mentre con lo stesso metodo in casi normali ho riscontrato, nel corso di un'altra ricerca, una media di mgr. 139 %.

Non si può però dire che le medie rappresentino fedelmente il comportamento dei singoli casi che si sono comportati assai irregolarmente .

I casi II e XII avevano un ittero da ritenzione in cui però una concomitante cirrosi ha contribuito in misura imprecisabile a rendere i valori di colesterina inferiori alla norma. Il caso II anzi andrebbe considerato meglio nel gruppo delle cirrosi, a dimostrazione della costante ipocolesterinemia (ved. in seguito) che accompagna la cirrosi volgare e che non è influenzata neppure da un ittero da ritenzione.

Nei casi I, III, VI, XI, l'ittero da ritenzione è stato accompagnato da una più o meno forte ipercolesterinemia.

Le epatiti acute hanno avuto un comportamento non costante, senza

possibilità di intravedere una qualsiasi linea di condotta: mentre infatti il caso V, IX e X hanno accusato ipercolesterinemie anche fortissime, al contrario i casi IV, VII ed VIII si sono comportati con ipocolesterinemia. Si può al più pensare che, fino a un certo punto si notino le più forti ipercolesterinemie nelle epatiti recentissime mentre i valori discendono con l'avvicinarsi della guarigione o con il cronicizzarsi della forma.

La colesterinemia si è comportata in modo parallelo alla bilirubina. Diversi AA. tra cui Pagés (25), Flint (15), Chauffard Laroche Grigaut (10), Klinkert (21), Weltmann (36), ed altri, hanno da molto tempo osservato che negli itteri esiste questo parallelismo peraltro non assolutamente costante.

Nei miei casi il grado di bilirubinemia è legato sopratutto a comportamento della colesterina totale e non per esempio a quello dei fosfatidi.

Riporto il comportamento che la colesterina e la bilirubina hanno subito nei primi cinque casi:

Caso 1°	Colest.	tot.	217	mgr. %	Bilirubina	7,12
» 2°	»	»	109	»	»	2,70
» 3°	»	»	214	»	»	7,12
» 4°	»	»	112	»	»	4,80
» 5°	»	»	250	»	»	8,32

Per quanto riguarda le altre frazioni lipidiche, la colesterina libera è pure aumentata: da una media di mgr. 79 %, da me riscontrata nei soggetti normali, si è passati ora ad una media di mgr. 123 %.

La colesterina libera non aumenta però in queste malattie epatiche proporzionatamente alla colest. totale, ma in maggior misura. Infatti, mentre la colest. totale è aumentata in misura del 28 % della media normale, la colest. libera lo è in una percentuale maggiore e cioè del 55 %.

Come conseguenza logica dei reperti ora esposti, risulta per gli esteri colesterinici una media inferiore a quella che si ha nei casi normali; infatti mentre in soggetti normali la media risultò di mgr. 101 %, in questi casi essa fu invece di mgr. 96 %. Però, come si vedrà in seguito, è nelle cirrosi, sopratutto gravi, che gli esteri colesterinici raggiungono valori singolarmente bassi.

Negli itterici da occlusione che dalla storia risultano sofferenti da antica data (casi I, II e III) il rapporto $\frac{\text{esteri colest.}}{\text{colest. libera}}$ tende ad abbassarsi anche sotto l'unità, mentre questo rapporto è normale e superiore alla norma nei casi (IV e V) in cui l'ittero era dipendente da un'epatite acuta in un fegato precedentemente sano.

I casi sono troppo pochi per poterne trarre deduzioni sicure; sembra però che la esterificazione della colesterina libera subisca un disturbo sopratutto negli itteri accompagnati da notevoli alterazioni del parenchima epatico.

Gli acidi grassi e i grassi neutri subiscono nei singoli casi oscillazioni estreme.

Molto interessanti sono i dati che riguardano i fosfatidi.

Il reperto di una forte iperfosfatidemia negli itteri da stasi o da epatite acuta è costante e caratteristico.

La media di mgr. 557 % corrisponde a quasi il doppio della media da

me riscontrata con lo stesso metodo in individui normali. Per di più le cifre dei singoli casi sono tutte vicine alla media, indipendentemente dalla durata e dal tipo della malattia, dall'intensità dell'ittero, dal grado di bilirubinemia, dal tasso delle altre frazioni. In rapporto a queste ultime mentre la colest. totale è aumentata del 28 %, la colest. libera del 55 %, i fosfatidi sono aumentati dell'81 % sui valori riscontrati nei casi normali. I fosfatidi sono quindi la frazione maggiormente responsabile dell'iperlipemia totale che è stata riscontrata.

I lipidi totale hanno spesso raggiunto cifre elevatissime di mgr. 1130 % (caso II), mgr. 819 % (caso III), mgr. 1082 % (caso V).

In conseguenza dell'aumento dei fosfatidi non proporzionale all'aumento delle altre frazioni e particolarmente della colest. totale, risulta un rapporto $\frac{\text{fosfatidi}}{\text{colest. totale}}$ costantemente aumentato e oscillante ampliamente intorno alla media di 3.20.

II Gruppo (cirrosi epatiche).

Dei nove ammalati appartenenti a questo gruppo gli ultimi (del 16° al 21° caso) furono oggetto di ricerca soltanto per la colest. totale col metodo di Autenrieth; nei primi tre casi 13-14-15, furono dosate tutte le frazioni lipidiche col metodo di Monasterio.

Anche in questi individui, in cui è così profondamente leso il parenchima epatico, si hanno notevoli turbamenti del quadro lipidico, ma nettamente diversi da quelli osservati nei malati appartenenti al 1° gruppo di epatopazienti.

La colesterina totale degli ultimi sei casi (Autenrieth) ha avuto una media di mgr. 117 %, mentre nei normali questo metodo dà una colesterinemia di mgr. 160-180 %; si giunse in un caso ad avere la cifra di mgr. 91 %.

I primi tre casi (metodo di Monasterio) ebbero rispettivamente mgr. 125, mgr. 100, mgr. 54 %. La massima di queste tre cifre è sempre inferiore alla media normale. Si nota però come l'altezza della colest. totale si sia comportata proporzionalmente alla gravità ed alla durata della malattia.

La colest. lib. pure essendo in senso assoluto inferiore alla norma pure mostra cifre elevatissime, se messa in relazione con la colesterina totale, di cui nei casi XIII, XIV, XV rappresenta rispettivamente il 60, il 78, il 93 %. È quindi diminuito il rapporto fra eteri colesterinici e colesterina libera.

Anche i grassi neutri e acidi grassi sono sotto il tasso normale, mentre scarsa influenza hanno subito i fosfatidi che si sono mantenuti ad una media di mgr. 231 %, sempre però inferiore alla media dei casi normali.

Concludendo, la lipemia negli epatopazienti è risultata profondamente diversa dalla lipemia normale.

Negli itteri da stasi e da epatite acuta i lipidi totali sono costantemente e notevolmente aumentati; l'aumento dei lipidi totali è a carico sopratutto dei fosfatidi e della colesterina libera, mentre la colesterina combinata è diminuita in misura variabile e non costantemente. Nelle cirrosi epatiche si riscontra una costante caduta della colesterina totale e combinata assieme ad una variabile caduta delle altre frazioni.

Tre fatti risultano dunque da queste ricerche:

1) l'aumento della colesterina libera negli itteri da stasi e da epatite;

2) l'alterazione negli itteri da stasi e nelle cirrosi, del rapporto tra esteri colesterinici e colesterina libera;

3) l'iperfostatidemia notivolissima negli itteri da stasi e da epatite.

Per quanto riguarda il primo punto vi è oggi chi tende ad abbandonare il concetto difeso sopratutto da Bürger, che l'ipercolesterinemia negli itteri per stasi dipenda da un riassorbimento della colesterina biliare. Due obiezioni si fanno a questa teoria:

La prima consiste nel fatto che, secondo recenti ricerche, il fegato non è più considerato la principale via di eliminazione della colesterina; questa verrebbe in gran parte eliminata attraverso il grosso intestino (Sperry (31) Salomon, Hepner, Oeter, Seel, Heinlein, ecc.). Si è poi osservato che esistono malattie epatiche con ipercolesterinemia senza ittero; per queste due ragioni Heinlein pensa che la teoria della ritenzione non sia nel vero ed attribuisce l'ipercolesterinemia degli itteri da stasi al fatto che il fegato non può più assorbire ed accumulare la colesterina del sangue. Si tratterebbe perciò di un disturbo della funzione di deposito del fegato. Chalatow (8) è pure contrario all'idea che l'ipercolesteremia dipenda dalla ritenzione e pensa ad una speciale diatesi colesterinica che si verrebbe ad istituire nell'itterico. I risultati di ricerche sperimentali e cliniche rendono assai problematica questa teoria di Chalatow (Bufano) (5).

Alla luce delle moderne teorie isto-patogenetiche dell'ittero da stasi e di quello da epatite acuta (Eppinger) (13), la primitiva idea di una vera e propria immissione di colesterina nel sangue, riceve una nuova conferma.

L'ittero da assorbimento si forma con lo stesso meccanismo, quantunque per ragioni diverse, tanto nell'ittero da stasi quanto nelle epatiti acute. Infatti nel primo caso la bile che ristagna, allunga sempre più i diverticoli laterali intercellulari dei canalicoli biliari decorrenti tra i cordoni di Remak, finchè per così dire li sfonda e mette in comunicazione il loro contenuto con gli spazi linfatici di Disse e secondariamente con gli umori di tutto l'organismo, mentre nelle epatiti la comunicazione tra canalicoli biliari e spazi di Disse avviene perchè la parete cellulare cade in degenerazione e necrosi in alcuni dei suoi elementi. Tanto l'uno che l'altro tipo di comunicazione tra vie biliari capillari e spazi linfatici di Disse, è istologicamente ben dimostrabile.

È quindi logico pensare che, oltre ai pigmenti biliari, passi nel sangue la colesterina libera. Del resto in questa ricerca è stato a suo tempo rilevato come vi sia un parallellismo abbastanza stretto da iperbilirubinemia e ipercolesterinemia, cosa da tempo dimostrata da molti altri AA. Questa teoria che fa dipendere l'ipercolesterinemia da ritenzione biliare potrebbe anche in parte spiegare il fatto che l'aumento è prevalentemente o esclusivamente a carico della frazione libera. È infatti noto (Thannhauser, Fleischmann) che la bile contiene quasi esclusivamente colesterina libera.

Un altro fatto interessante è l'alterazione del rapporto tra eteri colesterinici e colesterina libera; in una cirrosi itterica sub-terminale gli eteri colesterinici erano quasi scomparsi, così da ricordare il reperto di altri autori nelle atrofie giallo-acute. Si sono però a volte riscontrati valori bassissimi di eteri colesterinici in forme clinicamente non gravi. Come già

si disse, molti AA. non hanno riscontrati nelle comuni cirrosi epatiche alcuna caduta del rapporto eteri colesterinici che invece è sempre evidente nei tre casi da me studiati.

Bürger e Habs, Bufano ed altri pensano che questa diminuita eterificazione della colesterina libera sia indipendente da una eventuale influenza epatica, ma sia semplicemente dovuta al fatto che la mancanza di bile nell'intestino e la possibilità di concomitanti lesioni pancreatiche, unite all'anoressia di questi malati e alla scarsa introduzione di grassi possano determinare un insufficiente assorbimento di acidi grassi necessari per eterificare la colesterna libera. Sta però il fatto che negli itteri di varia origine risulta nel siero anche un aumento di grassi neutri ed acidi grassi (nei casi normali ho riscontrato per questa frazione una media di mgr. 101 %; negli itteri: mgr. 184 %); inoltre, se la diminuita presenza di eteri colesterinici dipendesse da scarso assorbimento di acidi grassi, dovrebbero essere diminuiti anche i fosfatidi, che per essere sintetizzati dal fegato hanno bisogno di radicali di acidi grassi; i fosfatidi invece si mostrano fortemente aumentati.

Che la caduta degli eteri colesterinici nelle lesioni parenchimatose non derivi da un disturbo di assorbimento in seguito a mancanza di bile, lo prova anche l'osservazione che nei cani portatori di fistole biliare, non si nota alcuna caduta di esteri colesterinici (Heïnlein) (18).

È quindi probabile che per spiegare questo costante fenomeno della diminuita esterificazione della colesterina, tanto maggiore in genere quanto più grave e antica è la lesione epatica, non basti invocare il disturbo della digestione dei grassi e la scarsa introduzione di alimento propria degli epatici, quantunque questi fattori possono avere un'importanza secondaria.

Perciò altri AA. tra cui Thannhauser (34) pensano che nel fegato esista un meccanismo che presiede normalmente all'equilibrio tra colesterina libera e combinata. Nel fegato gli eteri possono venire scomposti per opera di un esterasi (Kondo e Schultz), ma possono essere anche formati attraverso una eterificazione della colesterina libera. Quando nelle affezioni epatiche gli eteri colesterinici diminuiscono in rapporto alle colesterina libera, bisogna dunque pensare che si tratti di un disturbo della funzione eterificante del fegato.

Questo disturbo è gravissimo nelle atrofie giallo-acute e sub-acute, in rapporto alla gravissima lesione anatomica.

Dalle mie ricerche questo disturbo di esterificazione colesterinica è risultato più grave negli itteri da occlusione che nelle epatiti, e presente anche anche nelle cirrosi epatiche.

Ricordo a questo proposito che Guy Laroche, Grigaut e Costes (19) pensano che la cirrosi semplice rispetti integralmente la funzione esterificante del fegato.

Una caduta del potere di esterificazione del fegato è sempre un segno di insufficienza epatica, ma non è possibile attribuirle un valore diagnostico e prognostico assoluto, poichè essa si dimostra variabile e dipendente solo fino ad un certo punto dalla gravità della malattia.

Non posso quindi sottoscrivere le conclusioni di Adler e Lemmer, di Epstein e di de M. Sarmento e da Costa, che attribuiscono un valore sia diagnostico che prognostico al comportamento della colesterina esterificata, am-

mettendo una proporzione tra gravità della lesione e dell'alterato potere esterificante del fegato.

Il terzo fatto degno di nota è la strana e notevole iperfosfatidemia osservata costantemente negli itteri da occlusione meccanica e da epatite acuta. È assai difficile spiegare questo reperto; la spiegazione più semplice sarebbe quella di far dipendere anche la iperfosfatidemia dalla mancata eliminazione di fosfatidi con la bile, come abbiamo ammesso possa avvenire per l'aumento della colesterina. Però questa idea è troppo semplice. Anzitutto i fosfatidi espulsi dall'organismo con la bile costituiscono una assai piccola quota; d'altra parte i fosfatidi aumentano in percentuale molto maggiore della colesterina e sono più indipendenti di questa dal grado di bilirubinemia.

È da escludere che l'aumento dei fosfatidi sia dovuto ad un'aumentata sintesi epatica, proprio quando il fegato è più o meno insufficiente. Anche Heinlein (18) negli itteri da stasi e Nakatsuka e Mitsushiga (24), nella legatura del coledoco, hanno osservato un aumento anche notevole (Heinlein) dei fosfatidi del sangue. Heinlein pensa che il fegato presieda ad un equilibrio tra i proprii fosfatidi e quelli del sangue, equilibrio assai costante e difficilmente spostabile in condizioni normali. Questa funzione epatica verrebbe disturbata negli itteri, poichè le cellule del fegato non sarebbero più capaci di fissare i fosfatidi del sangue in eccedenza; questi avrebbero così campo di raggiungere i valori più alti. Questa ipotesi è attraente, ma non è basata su alcuna prova sperimentale definitiva.

RIASSUNTO.

Furono presi in considerazione 21 individui affetti da varie malattie epatiche: in un primo gruppo furono riuniti gli itteri da occlusione recente e da epatite acuta; nel secondo gruppo le cirrosi epatiche per lo più anitteriche.

I casi furono studiati in parte col metodo di Autenrieth e Funk, in parte con quello di Monasterio.

Negli itteri da stasi e da epatite acuta fu costante il reperto di una notevolissima iperlipemia totale.

La colesterina totale si dimostrò notevolmente aumentata a carico prevalentemente della sua frazione libera e in proporzione all'aumento della bilirubinemia. L'ipercolesterinemia è probabilmente in rapporto con la ritenzione biliare.

I fosfatidi raggiunsero costantemente negli itteri da stasi e da epatite acuta cifre molto elevate. L'iperfosfatidemia è probabilmente in rapporto con una diminuita o abolita funzione epatica regolatrice della fosfatidemia.

Nelle cirrosi furono costantemente osservati valori inferiori al normale; nei casi molto gravi la colesterina raggiunge valori singolarmente bassi.

Il rapporto $\frac{\text{esteri colesterinemici}}{\text{colesterinemia libera}}$ dimostrò una diminuita esterificazione tanto negli itteri da stasi che nelle cirrosi ma non nelle epatiti acute. Fino a un certo punto la caduta del suddetto rapporto fu in proporzione alla gravità della lesione e quindi alla disturbata funzione eterificante del fegato.

Non è tuttavia possibile attribuire valore diagnostico e prognostico assoluto al comportamento del rapporto $\frac{\text{esteri colest.}}{\text{colest. libera}}$

BIBLIOGRAFIA.

1. ADLER e LEMMEL. Deut. Arch. f. klin. Med., 158, 173, 213, 1928.
2. AUTERIETH e FUNK. Münch. Med. Wschr., 1243, 1913.
3. BENATTI. Citato da BORGATTI.
4. BORGATTI. Il Policl., Sez. Med., 1925.
5. BUFANO. *La fisiopat. e clin. e sper. della lipemia.* Ist. Ed. Sc., 1929.
6. BÜRGER e HABS. Klin. Wschr., 45, 2125-2128, 1927.
7. CAPRA. Arch. di Pat. e Clin. Med., 1928.
8. CHALATOW. *Die Anisotrope Verfett. im Lichte der Pathol. u. Stoffw.* Jena, Fischer, 1922.
9. CHAUFFARD, GUY, LAROCHE, GRIGAUT. Ann. de Méd., tom. 8, n. 2, 1920.
10. ID., ID., ID., ID. C. R. S. B., Paris, 7, 1, 1911; 24, 5, 1913.
11. DE TULLIO. Folia Med., 6, 215-225, 1927.
12. ENDERLEN, THANNHAUSER, JENKE. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 120, 16-24, 1927.
13. EPPINGER. Wien. Klin. Wschr., n. 43, 1935.
14. EPSTEIN. Arch. of Int. Med., 50, 171, agosto 1932.
15. FLINT. Americ. Journ. of Med. Sc., 1862.
16. GEBHARDT. Ver. dtsch. Ges. inn. Med., 215-216, 1931.
17. HEINLEIN. Z. exper. Med., 91, 638-682, 1933.
18. ID. Klin. Wschr., 1513-1517, Bd. II, 1933.
19. LAROCHE, GRIGAUT, COSTES. Presse Méd., 1417-1419, II, 1934.
20. KLINKERT. Berl. Klin. Wschr., 18, 820-825, 1913.
21. ID. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1912.
22. MONASTERIO. Fisiol. e Med., fasc. VII, 1934.
23. MORAIS SARMENTO e DA COSTA. C. R. S. B., Paris, 115, 449-451, 1934.
24. NAKATSUKA e MITSUSHIGA. Jap. J. Gastroenterol., 3, 153-165, 1931.
25. PAGÉS. Thèse de Strasburg, 1869.
26. PANZER. Da CHWOSTEK. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 73, H. 5 u. 6, S. 519.
27. PETRINOWSKI. Le sang, 4, 321-332, 1929.
28. ROBINSON. The Lancet, 540-543, 14 sett. 1929.
29. ROSENTHAL, LICHT e MELCHIOR. Arch. exp. Path. u. Pharm., 107, 238, 1926.
30. SECCHI. Gazz. Int. Med. Chir. Igiene, 26, 603, 1913.
31. SPERRY. Journ. of Biol. Chem., 68, 1926; 81, 1929; 85, 1930.
32. SSCHOLOW. Virchow's Arch., 254, 1933.
33. STERN e SUCHANTKE. Arch. exp. Path. u. Pharm., 115, 221. 1926.
34. THANNHAUSER. *Lehrbuch des Stoffw. u. der. Stoffw-Krankh.* München, Bergmann, 1929.
35. THANNHAUSER e SCHABER. Klin. Wschr., 7, 252-253, 1926.
36. WELTMANN. Wiener Klin. Wschr., n. 22, 847, 191....
37. WENDT. Klin. Wschr., 1215-1218, 1929.
38. WIDAL. Semaine Méd., n. 42, 1912.
39. RÉMOND, COLOMBIES, TRÉGANT. C. R. S. B., Paris, 91, 1924.

II.

Istituto di Clinica Medica e di Terapia Clinica
della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

Ricerche sull'influenza dell'ormone retroipofisario sulla prova della concentrazione.

Dott. F. Corelli e M. Bartoloni.

Tra le prove di funzionalità renale (urea clearance, prova del filtrato glomerulare, ricerca della costante di Ambard, ecc.) la prova della concentrazione e la più diffusa e quella che risponde meglio nella maggioranza dei casi. Se la ricerca della costante di Ambard è secondo alcuni in grado di esprimerci in cifre l'entità di alterazione del parenchima renale, è da molti però discussa e presenta maggiori difficoltà di attuazione che non la prova di concentrazione.

Sul valore di quest'ultima, sia dal punto diagnostico che prognostico nessuno discute, eccettuati casi speciali, e la tecnica ne è oltremodo semplice, alla portata di qualsiasi medico pratico.

Solo esistono diversi fattori che possono alquanto alterarne il significato e sarebbe erroneo fondare la diagnosi e la prognosi di una malattia renale esclusivamente sui risultati della prova di concentrazione senza inquadrarli nel complesso generale dei sintomi.

Inconveniente poi indiscutibile ne è la durata (fino a 12 ore ed anche 24 se si vogliono risultati sufficienti) che spesso arreca disturbo non lieve ai pazienti.

Data l'importanza e l'utilità di questa prova clinica abbiamo voluto vedere se fosse possibile renderne l'effettuazione più agevole ed eventualmente aumentare il suo valore.

È noto che tra i fattori che possono influenzare i risultati vi sono fattori di origine endocrina. Aiello ha descritto un caso, in cui in una sindrome plurighiandolare la prova della concentrazione portava ad ammettere un'isostenuria ed i risultati venivano poi completamente modificati se si ripeteva la prova facendo precedere un'iniezione di estratto posteriore dell'ipofisi.

Diversi AA. (Serio, Marcolongo, Maestri ed altri) in molte nefropatie dopo aver fatto una prova di concentrazione semplice hanno voluto ripeterla facendo precedere somministrazione di estratto posteriore d'ipofisi. E si è giunti alla conclusione che quasi costantemente si ottiene, rispetto alla prima prova, un aumento della concentrazione massima tutte le volte che le al-

terazioni del parenchima renale non sono gravi ed irreparabili. Da qui un significato prognostico attribuito alla « prova alla pituitrina ».

Significato prognostico ha infatti, come lo ha del resto la prova della concentrazione semplice, perchè ci permette di avere un criterio, nel momento stesso dell'esame dell'entità della alterazione renale, colla differenza che con l'aggiunta dell'estratto di post-ipofisi abbiano probabilmente un criterio più esatto, perchè alcuni fattori che avrebbero influenzato i risultati vengono eliminati.

Le ricerche e gli studi precedenti hanno preso in considerazione sopratutto l'influenza della pituitrina sulla prova di concentrazione eseguita in nefropazienti. Recentemente si è occupato dell'argomento Marcolongo che ha fatto le sue prove su un notevole numero di nefropazienti, seguiti poi nel decorso clinico della loro malattia. I risultati da tali AA. ottenuti, che parlano nel senso di un valore prognostico da attribuirsi alla prova con la pituitrina, sono stati da noi pienamente confermati come risulta dalle tabelle sottostanti.

Noi abbiamo voluto anche esaminare quello che succede nei normali, interessandoci di stabilire un criterio delle variazioni individuali rispetto all'influenzabilità della prova per opera della pituitrina.

Abbiamo voluto anche vedere se con la pituitrina fosse possibile ridurre la durata della prova stessa.

Abbiamo pertanto eseguite ricerche di un complesso di 50 pazienti divisi in due gruppi: *il primo* costituito da 38 soggetti convalescenti delle comuni malattie di clinica e senza lesioni renali, *il secondo* da 12 tra nefropatici, ipertesi, arteriosclerotici.

Ogni paziente ha fatto le due prove, *la prima* consistente in una normale prova della concentrazione con le modalità abituali, di durata di 12 ore, *la seconda* eseguita uno o due giorni dopo, consisteva nella prova della concentrazione come la prima e in più dopo tre o sei ore dall'inizio di essa si faceva l'iniezione dell'estratto di postipofisi. In un piccolo gruppo di casi come orientamento è stata fatta l'iniezione senza tenere il soggetto a regime asciutto, ma in seguito si è visto che era preferibile per gli scopi delle nostre ricerche osservare l'azione dell'estratto durante la prova della concentrazione e precisamente iniettato alla terza o alla sesta ora della prova stessa.

Come preparati di ormone post-ipofisario sono stati usati il Piton (Degewop) e il Tonephin (Bayer).

Non si sono mai verificati sia nei normali che negli ipertesi, nei nefritici, spiacevoli incidenti dall'uso di questi preparati.

I risultati ottenuti sono stati esaminati secondo questi due punti di vista:

1) Se sotto l'azione dell'ormone di post-ipofisi sia possibile durante la prova della concentrazione un'ulteriore riduzione della diuresi con aumento parallelo della densità delle singole porzioni urinarie. Ciò sia in soggetti normali quanto in nefropazienti. Dato questo che, se positivo, potrebbe avere interesse prognostico.

2) Se ottenendo durante la prova della concentrazione coll'estratto ipofisario un ulteriore evidente aumento delle densità si possa eventualmente ridurre il tempo di durata globale della prova in modo che questa possa riuscire meno noiosa per i pazienti.

I risultati ottenuti sono raggruppati nelle due tabelle seguenti, la prima comprende i soggetti a rene sano, la seconda i nefropazienti.

TABELLA I. — *Soggetti a rene sano.*

Caso	Malattia	Prova concentr. in bianco Mass. dens.	Prova concentr. più estr. post-ip. Mass. dens.	Risultati
1	Cisti di echinococco del fegato	1027	1029	+ +
2	Ulcera duodenale	1029	1032	+ +
3	Cisti d'echinococco del fegato	1027	1029	+ +
4	Ittero da Salvarsan	1030	1030	+ —
5	Esiti di irite	1031	1033	+ +
6	Eritema nodoso	1030	1030	+ —
7	Artrite gonococcica	1028	1030	+ +
8	Asma bronchiale	1035	1032	—
9	Diabete mellito	1032	1034	+ +
10	Asma bronchiale	1029	1029	+ +
11	Angina	1030	1033	+ +
12	Asma bronchiale	1030	1032	+ +
13	Stipsi spastica	1028	1028	+ —
14	Addison	1030	1031	+ —
15	Tubercoloma intestinale	1019	1019	+ —
16	Ulcera duodenale	1026	1026	+ —
17	Colecistite calcolosa	1028	1032	+ +
18	Enterocolite cronica	1028	1028	+ —
19	Cancro cirrosi del fegato	1028	1030	+ —
20	Ittero catarrale	1028	1029	+ —
21	Reumatismo articolare	1030	1034	+ + +
22	Leucemia linfatica	1030	1030	+ —
23	Malattia reumatica	1031	1032	+ —
24	Melitense	1030	1030	+ —
25	Asma bronchiale	1030	1034	+ + +
26	Poliartrite reumatica	1030	1036	+ +
27	Fibrillazione auricolare	1016	1014	—
28	Malaria	1032	1032	+ —
29	Colecistite cronica	1030	1030	+ —
30	Bronchite asmatica	1030	1031	+ —

Caso	Malattia	Prova concentr. in bianco Mass. dens.	Prova concentr. più estr. post-ip. Mass. dens.	Risultati
31	Reumatismo articolare acuto	1030	1028	—
32	Tonsillite e calcolosi renale	1028	1032	+ + +
33	Anemia ipocronica essenziale	1029	1029	+ —
34	Sclerosi laterale amiotrofica	1030	1030	+ +
35	Morbo di Cushing	1027	1030	+ +
36	Sindrome di iposurrenalismo	1025	1028	+ +
37	Morbo di Basedow	1030	1027	—
38	Bronchite cronica	1030	1031	+ —

Tabella II. — *Nefropazienti.*

Caso	Malattia	Prova concentr. in bianco Mass. dens.	Prova concentr. più estr. post-ip. Mass. dens.	Risultati
1	Ipertensione arteriosa essenziale	1020	1024	+ +
2	Glomerulo-nefrite a focolai	1024	1027	+ +
3	Nefrite a focolai	1026	1028	+ +
4	Ipertensione arteriosa; nefrosclerosi	1027	1028	+ —
5	Ipertensione; arteriosclerosi; iperazotemia	1020	1020	+ —
6	Glomerulo-nefrite acuta diffusa	1026	1028	+ +
7	Coliche renali da idronefrosi ricorrenti	1024	1027	+ +
8	Riacutizzazione di nefrite cronica	1018	1018	+ —
9	Nefrite cronica	1010	1006	— —
10	Glomerulo-nefrite parcellare e sepsi	1023	1030	+ + +
11	Nefrite emorragica	1023	1027	+ + +
12	Glomerulo-nefrite acuta diffusa	1024	1030	+ + +

Per quanto riguarda il primo punto: nel gruppo dei 38 soggetti normali dal lato renale e quindi con prova della concentrazione in bianco che raggiunge in genere una densità di 1030 e oltre, si è visto che in circa il 50 % dei casi è possibile ottenere un ulteriore aumento della densità che talora è stato anche marcato (4-5), mentre nell'altra metà si ottengono valori eguali nelle due prove, solo in qualche raro paziente i valori della densità sotto l'azione dell'estratto post-ipofisario sono stati leggermente inferiori a quelli della prova della concentrazione in bianco.

Negli altri 12 soggetti (nefropazienti); si è notato complessivamente che nelle affezioni renali croniche si ottengono risultati incostanti, per lo più i

valori e le densità urinarie in accordo con le osservazioni dei precedenti AA. non variano tra una prova e l'altra, e sono leggermente inferiori o leggermente superiori nelle prove coll'estratto, senza che in questo secondo caso si possa dedurre un giudizio prognostico favorevole. Nelle affezioni renali acute coll'estratto post-ipofisario, sebbene pure con non assoluta costanza, si ottiene un aumento della massima densità urinaria: in questi casi acuti o subacuti però tale aumento unito agli altri dati clinici e di laboratorio può assumere un certo significato prognostico, in quanto si è visto che se si ottiene la risposta positiva nella prova di concentrazione con estratto post-ipofisario, si ha per lo più un'evoluzione favorevole e ciò corrisponde all'affermazioni di Serio, Marcolongo e Maestri.

Per quanto riguarda il secondo punto preso in considerazione, se cioè si possa abbreviare la durata massima della prova sono risultati dei dati interessanti che sono riassunti nelle seguenti tabelle:

TABELLA III.

Tabella che dimostra le varie ore in cui si ottengono le massime densità nella prova di concentrazione in bianco e nella prova di concentrazione con iniezione di estratto postipofisario fatto alla sesta ora.

Casi	Il massimo peso specifico viene raggiunto nella prova di conc. in bianco dopo h.	Dopo l'iniezione di estratto post-ip. il psp. massimo si ottiene in h.
1	8	4
2	8	2
3	10	2
4	10	2
5	10	4
6	10	4
7	10	4
8	10	2
9	8	2
10	10	4
11	12	2
12	6	4
13	8	2
14	8	4
15	8	2
16	8	2
17	10	4
18	6	6
19	6	6
20	12	4
21	6	4
22	6	2
23	10	4
24	10	4
25	6	2
26	10	2
27	8	4
28	12	4
29	12	4
30	8	2
31	10	4
32	10	5

TABELLA IV.

Tabella che dimostra le varie ore in cui si ottengono le massime densità nella prova di concentrazione in bianco e nella prova di concentrazione con iniezione di estratto postipofisario fatto alla terza ora.

Casi	Il massimo peso specifico viene raggiunto nella prova di conc. in bianco dopo h.	Dopo l'iniezione di estratto post-ip. il psp. massimo si ottiene in h.
33	10	5
34	4	4
35	10	3
36	6	3
37	4	7
38	6	3
39	6	3
40	4	1
41	8	5
42	12	3
43	6	5
44	8	3
45	10	5
46	8	3
47	8	1
48	8	7
49	8	4
50	8	2

Riassumendo e facendo la media di questi risultati si ha che:

1) la densità massima nelle prove di concentrazione in bianco è raggiunta in una media di h. 8 e 43';

2) la densità massima nelle prove di concentrazione più estratto postipofisario (iniettato dopo 6 h. dall'inizio della prova stessa) è raggiunta dopo una media di h. 3,13' dall'iniezione, che sommate alle 6 precedenti alle iniezioni portano a un risultato di h. 9,13'';

3) la densità massima nelle prove di concentrazione, più estratto postipofisario iniettato alla terza ora, viene raggiunto in h. 3,43' dall'iniezione, che sommate in questo caso alle 3 h. precedenti dànno un risultato di 6,43'.

Mentre con la prova della concentrazione semplice si ottiene la densità massima in una media di ore 8,43' (ciò che è di nozione corrente), facendo invece l'iniezione dell'estratto postipofisario alla terza ora (ciò che da prove preliminari ci è risultato il momento più opportuno) la massima densità viene raggiunta in una media di ore 6,43'. Questo è il risultato particolarmente interessante ottenuto dalle nostre osservazioni. Infatti questa prova (concentrazione più estratto postipofisario alla terza ora) che noi riteniamo meritevole di entrare nella pratica corrente, oltrechè darci nel 50 % dei casi valori massimi superiori a quelli ottenuti colla prova di concentrazione semplice, ci permette di abbreviare di ben due ore la durata totale dell'esame.

Tale risultato non è senza importanza, specie dal lato pratico.

RIASSUNTO.

Essendo nota l'azione antidiuretica dell'estratto post-ipofisario (vasopressin, tonephin, piton, ecc.) si è voluto vedere:

1) se con questo estratto iniettato durante la prova della concentrazione è possibile ottenere densità urinarie maggiori a quelle che si ottengono con la sola prova della concentrazione in bianco, come era stato osservato in precedenza.

2) se con l'uso di questo stesso estratto è possibile anche ottenere la massima densità in un tempo globale minore a quello tenuto con la prova di concentrazione in bianco.

Sono stati presi perciò in considerazione 50 casi: 38 pazienti senza lesioni renali, 12 nefropazienti.

Nei soggetti a rene sano si è visto che in circa il 50 % dei casi è possibile ottenere un ulteriore aumento della densità che talora è stato anche marcato, mentre nell'altra metà si ottengono valori eguali nelle due prove, solo in numero scarsissimo di soggetti i valori della densità sotto l'azione dell'estratto sono stati leggermente inferiori a quelli della prova della conncetrazione in bianco.

Nei nefropazienti si è notato che nelle affezioni renali croniche si ottengono per lo più risultati incostanti. I valori e le densità urinarie non variano di molto fra una prova e l'altra, o sono leggermente inferiori o leggermente superiori, senza che in questo secondo caso si possa dedurre un giudizio prognostico favorevole.

Nelle affezioni renali acute o subacute con l'estratto post-ipofisario, se non con assoluta costanza, si ottiene un ulteriore aumento della massima densità urinaria. In queste forme questi dati possono assumere un certo significato prognostico nei riguardi di un'evoluzione favorevole della malattia.

Per quanto riguarda il secondo punto preso in considerazione, se cioè si possa abbreviare la durata massima della prova nei 50 casi esaminati, si è visto che, mentre con la sola prova della concentrazione si ottiene la densità massima in una media di ore 8,43', facendo invece l'iniezione dell'estratto post-ipofisario alla terza ora dall'inizio della prova, la massima densità viene raggiunta in una media di ore 6,43', permettendo quindi di abbreviare di ben 2 ore la durata totale dell'esame, pur mantenendo il valore clinico della prova stessa.

BIBLIOGRAFIA.

MARCOLONGO e MAESTRI. Minerva medica, anno XXVI, vol. II, n. 30.

ID. ID. Policlinico, Sez. pratica n. 6, 1933.

MARCOLONGO. *Sull'ipostenuria delle glomerulo-nefriti acute.* Clinica Medica Italiana, n. 6, 1934.

AIELLO. Studium, n. 7, 1922.

SERIO. Riforma Medica, n. 3, 1933.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA E METODOLOGIA CLINICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Sen. Prof. N. PENDE.

Contributo allo studio della funzionalità epatica nei malati di ipertensione arteriosa funzionale.

Dott. ENRICO SAIJA, assist. vol.

Sebbene notevole sia la mole di ricerche cliniche e sperimentali nel campo della ipertensione arteriosa essenziale, o meglio funzionale, un contributo importante essendo stato dato dagli AA. italiani, fra cui Sisto, Pende, Antognetti, Greppi, pur tuttavia l'etio-patogenesi della malattia resta ancora oggi poco chiara in molti suoi lati, pur dominando la dottrina di uno squilibrio endocrino-vegetativo costituzionale sopra un terreno metabolico « sui generis ».

Piuttosto trascurata è stata l'indagine funzionale del fegato, il quale, per la sua capitale importanza nei processi nutritivi e nel metabolismo organico e per le sue numerose funzioni vitali dovrebbe logicamente avere una parte notevole nella patogenesi della ipertensione cosiddetta criptogenetica.

Come si sa l'influenza del fegato nella regolazione della pressione arteriosa, si esplica in molteplici maniere.

Intervenendo nel metabolismo dei grassi, dei carboidrati, delle proteine, dei minerali, e degli elettroliti, il fegato assicura al sangue l'equilibrio chimico, fisico ed umorale necessario al mantenimento di un normale livello pressorio. Influenzando benificamente la diuresi e contribuendo a mantenere un livello medio della idremia; aumentando il suo contenuto sanguigno per particolari esigenze emodinamiche, il fegato può fare diminuire notevolmente la massa sanguigna circolante. Mediante la funzione ureopoietica, le sintesi protettive dei prodotti ad anello aromatico, la scissione di prodotti tossici, ed anche secondo alcuni AA. mediante ormoni detossicanti, il fegato provvede all'arresto ed alla neutralizzazione di sostanze tossiche, estremamente nocive per il circolo. Secernendo forse sostanze che provocano un rinforzo del battito cardiaco, un rallentamento del ritmo, una elevazione della pressione arteriosa (come sperimentalmente ha dimostrato Roger con autolisati di estratti epatici) o comunque influenzando la funzione del circolo (come, talora con risultati contradditori, hanno trovato sperimentalmente Doyon, Asher e Furrer, Takanashi, Roncato ed altri) il fegato interviene nella regolazione della pressione arteriosa. Infine mediante le sue correlazioni di sinergismo con alcuni ormoni e di antagonismo con altri, il fegato influenza il sistema neuro-endocrino, importante regolatore della circolazione.

L'alterazione di tali importanti funzioni epatiche può verosimilmente contribuire allo svilupparsi di uno squilibrio pressorio del sangue.

Le ricerche eseguite nel sangue degli ipertesi hanno mostrato spesso, con la presenza di sostanze abnormi, tale disfunzione epatica.

Così Mayor e Weber hanno riscontrato un aumento della guanidina, al quale i detti AA. danno grande importanza nella genesi dell'ipertensione. Essi pensano ad una insufficienza della funzione epatica che normalmente si esplica nel distruggere le basi guanidiniche.

È stato visto che la tiroxina, la vasopressina, l'adrenalina, sono distrutte progressivamente dal fegato, quando hanno esplicato la loro azione. Basandosi su questo concetto Delaunay ha attribuito la ipertensione nefritica alla mancata distruzione da parte del fegato dell'adrenalina. De Flora ammette per la ipertensione renale questa genesi (insufficienza epatica conseguente alla renale), ma non per le forme ipertensive extrarenali.

Si è pensato ad una iperfunzione epatica che si esplicherebbe nel distruggere eccessivamente sostanze ipotensive di provenienza intestinale: ciò è stato provato da molte ricerche confermanti l'esistenza di tali sostanze ipotensive (istamina, colina, sostanze tipo albumose, tipo peptoni) nelle pareti intestinali e la diminuzione di alcune di queste sostanze (colina) nel sangue degli ipertesi.

Un eccesso della funzione antitossica del fegato verso tali sostanze ad azione spiccatamente ipotensiva, spiegherebbe la ipertensione arteriosa; non solo ma è stato pensato anche che una minore quantità di tali sostanze si formino al livello del tubo gastro-enterico.

Asher e Furrer, Takanashi, Roncato ed altri AA. pensano, ad ormoni epatici ad azione trofica sul cuore e sui vasi e ad azione attivatrice della funzionalità circolatoria. Una iperproduzione di tali ormoni potrebbe spiegare la ipertensione arteriosa.

Infine sono state dimostrate, nel sangue degli ipertesi, sostanze di natura aminica in eccesso, le quali hanno azione elevatrice della pressione arteriosa. Esse deriverebbero da un alterato ricambio delle proteine: si formerebbero cioè come prodotti intermedi durante il processo di deaminazione del fegato sugli aminoacidi. Queste sostanze ad azione adrenalinosimile, abnormemente formatesi, forse per cattiva funzionalità del fegato, potrebbero essere responsabile dell'ipertensione arteriosa.

Ho voluto per tanto studiare la funzionalità del fegato negli ipertesi essenziali, adottando la curva glicemica alimentare e la curva aminoacidemica.

Per quanto alla prima ricerca è noto che Wiechmann, John, Marañon, Antognetti, Stirpe, hanno trovato negli ipertesi una risposta iperglicemica con curva più alta e più prolungata, in un certo numero di casi seguita da glicosuria.

Come è noto la curva glicemica non è che in parte prova di funzionalità epatica, perchè molti altri fattori contribuiscono alla sua patogenesi. Però secondo Bufano, nella regolazione almeno della prima parte della curva, entra principalmente la funzione assimilativa del fegato (stimolata dagli increti e dal nervoso vegetativo che hanno azione ipoglicemizzante). Nella genesi della seconda parte parteciperebbero invece in prevalenza altri organi e l'ormone insulare sopratutti.

Però, come osserva il Moracchini, che negli stati di insufficienza epatica ha quasi sempre rinvenuto curve glicemiche alte, talvolta proporzionatamente alla entità della lesione epatica, la curva glicemica può servire per l'indagine della funzionalità glicopessica del fegato.

La curva aminoacidemica esplora invece la funzione deaminante, quasi esclusiva del fegato. Dopo le ricerche di Schlossamann, di Re, di Van Slyke, sembra oramai assodato che il fegato è l'unico organo preposto alla deaminazione, non intervenendo nè il rene nè i muscoli, come da altri AA. è stato detto, a tale funzione.

Pur tuttavia anche nelle genesi di questa curva si possono distinguere due fattori: i tessuti in genere e il fegato; i primi provvedono all'assorbimento degli aminoacidi ed alla restituzione poi graduale di essi al sangue; il fegato interviene invece nello smaltimento degli aminoacidi. Il primo tratto della curva (fino ad un quarto d'ora) è determinato oltre che dalla attività deaminante epatica, anche dalla fissazione degli aminoacidi nei muscoli. Il tratto terminale della curva è determinato invece solo dall'attività deaminante del fegato.

In una buona funzione epatica il tasso aminoacidemico può abbassarsi o innalzarsi (secondo che l'assorbimento degli aminoacidi da parte dei muscoli è più o meno buono) nel 1/4 d'ora successivo all'iniezione; risale o scende rispettivamente, in seguito, senza raggiungere mai il valore iniziale per tutta la durata della prova.

Nelle gravi insufficienze epatiche la curva sale già nel primo 1/4 d'ora a valori elevati, e si mantiene quindi per tutta la durata della prova su tali valori. Nelle lievi insufficienze e nel torpore del fegato si mantiene, o al livello iniziale, o sale anche un poco per tutta la durata della prova.

*
* *

Si è cercato per quanto più è stato possibile di studiare soggetti giovani, sicuramente all'inizio della loro malattia e questo per escludere pazienti in cui il lungo stato ipertensivo, complicandosi ad uno stato sclerotico dei vasi, poteva aver alterato in via secondaria la funzione dei vari organi parenchimatosi.

Sono stati esclusi naturalmente, luetici, alcoolisti, soggetti che avessero sofferto di recente malattie infettive o che avessero praticato cure arsenicali.

Si è fatto precedere alle ricerche di funzionalità epatica le prove di funzionalità renale e l'azotemia, per escludere dallo studio quei casi che dimostrassero una compromissione renale e facessero sorgere il dubbio che tale affezione fosse primitiva alla ipertensione arteriosa.

Per quanto riguarda la tecnica con cui le ricerche sono state eseguite: la curva glicemica facendo ingerire gr. 1,50 di glucosio pro Kilo; i dosaggi sono stati eseguiti col micrometodo di Bang. La curva aminoacidemica secondo la tecnica di Bufano: mediante iniezione endovenosa di cc. 10 di glicocolla al 12 %; i dosaggi sono stati eseguiti con il metodo gasometrico di Van Slyke, previa dealbuminizzazione con acido tricloro-acetico al 20 %. La prova è stata sempre praticata su pazienti a riposo per escludere l'azione assorbente esercitata dai muscoli.

CASISTICA.

Caso I. — Antonio P., di anni 19. Padre morto ad 80 a. per ictus apoplettico. In giovane età parotite epidemica e difterite. Da circa 6 mesi tachicardia e cardiopalmo da sforzo; ipereccitabilità nervosa. Esame ob.: cuore normale; fegato, non si palpa. Pr. art.: Mx 185, Mn 100.

Azotemia: gr. 0,40 ‰.

Prova della diluizione: ottima.

Prova della concentrazione: ottima.

Urine: albumina, urobilina, glucosio, sangue: assenti. Sedimento: non elementi patologici renali.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 8,50 %; dopo 1/4 h. mgr. 10,25 %; dopo 1/2 h. mgr. 9,20 %; dopo 1 h. mgr. 5,70 %.

Curva glicemica: Prima della prova gr. 1,03 ‰; dopo 1 h. gr. 1,97 ‰; dopo 2 h. gr. 1,64 ‰; dopo 3 h. gr. 1,03 ‰; dopo 4 h. gr. 0,71 ‰.

Caso II. — Alvigo P., di a. 38. A 31 anni malaria. Da un anno: nervosismo, insonnia, talora fosfeni; stipsi ostinata. Esame ob.: secondo tono aortico squillante. Fegato non si palpa. Pr. art.: Mx 190, Mn 100.

Azotemia: gr. 0,38 ‰.

Prova della diluizione: ottima.

Prova della concentrazione: ottima.

Urine: albumina, urobilina, zucchero, sangue: assenti. Sedimento: negativo.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 7,92 %; dopo 1/4 h. mgr. 9,62 %; dopo 1/2 h. mgr. 11,32 %; dopo 1 h. mgr. 11,32 %.

Curva glicemica: Prima della prova gr. 1 ‰; dopo 1 h. gr. 1,28 ‰; dopo 2 h. gr. 1,71 ‰; dopo 3 h. gr. 1,32 ‰; dopo 4 h. gr. 0,78 ‰.

Caso III. — Adele Z., di a. 56. Amenorrea a 50 anni. Da qualche tempo: dispnea da sforzo e talora senso di cardiopalmo. Esame ob.: soggetto brevilineo megalosplancnico; abbondante peluria al viso. Cuore ipertrofico nella sezione sinistra; 1° tono forte alla punta, 2° tono rinforzato su ambedue i focolai della base. Pr. art.: Mx 210, Mn 130. Fegato: si palpa a un dito dall'arco, di consistenza modicamente aumentata.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 4,50 %; dopo 1/4 h. mgr. 6,20 %; dopo 1/2 h. mgr. 7,30 %; dopo 1 h. mgr. 3,90 %.

Caso IV. — Vincenzo F., di a. 20. Padre affetto da emiplegia sinistra. Da un mese circa ipereccitabilità nervosa, cardiopalmo e tachicardia da sforzo. Esame ob.: soggetto tendente al brachitipo. Modico aumento del 2° tono aortico. Pr. art.: Mx 170, Mn 90.

Azotemia: gr. 0,36 ‰.

Prova della diluizione: buona.

Prova della concentrazione: buona.

Urine: nulla di patologico.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 9,30 %; dopo 1/4 h. mgr. 9,60 %; dopo 1/2 h. mgr. 11,70 %; dopo 1 h. mgr. 10,25 %.

Curva glicemica: Prima della prova gr. 0,96 ‰; dopo 1 h. gr. 1,39 ‰; dopo 2 h. gr. 1,50 ‰; dopo 2 h. gr. 0,82 ‰; dopo 4 h. gr. 0,89 ‰.

Caso V. — Francesco B., di a. 62. Nessuna malattia in passato. Da 2 mesi persistente cefalea a tipo occipitale. Esame ob.: soggetto brachitipo stenico. Cuore ipertrofico nella sezione sinistra; 2° tono aortico rinforzato. Pr. art.: Mx 260, Mn 160. Negativo il rimanente esame.

Azotemia: gr. 0,43 ‰.

Prova della diluizione: buona.

Prova della concentrazione: ottima.

Urine: albumina, urobilina, zucchero, sangue: assenti: Sedimento: non elementi patologici renali.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 9,26 %; dopo 1/4 h. mgr. 11,42 %; dopo 1/2 h. mgr. 9,12 %; dopo 1 h. mgr. 9,41 %.

Curva glicemica: Prima della prova gr. 0,98 ‰; dopo 1 h. gr. 1,75 ‰; dopo 2 h. gr. 1,35 ‰; dopo 3 h. gr. 1,46 ‰; dopo 4 h. gr. 1,07 ‰.

Caso VI. — Edoardo C., di a. 22. Da 6 anni: cefalea, talora leggere vertigini, ronzio alle orecchie, dispepsia. Da qualche mese: memoria diminuita, apatia, talora « mosche volanti »; diminuzione della funzione sessuale. Esame ob.: soggetto tendente al brevilineo stenico; notevole acroasfissia. Pastosità della cute, colorito scuro. Nulla a carico del cuore. Pr. art.: Mx 175, Mn 98.

Azotemia: gr. 0,28 ‰.

Urine: albumina, urobilina, zucchero, sangue: assenti. Nel sedimento nulla di patologico:

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 5,60 %; dopo 1/4 h. mgr. 3,40 %; dopo 1/2 h. mgr. 5,09 %; dopo 1 h. 5,10 %.

Caso VII. — Ulderico V., di a. 36. Da qualche tempo: cefalea, vertigini, talora formicolii. Da 15 giorni dolori reumatoidi a carico della colonna vertebrale. Negativo l'esame obbiettivo ove si eccettui dolenzia alla pressione delle vertebre lombari. Pr. art.: Mx 160, Mn 100.

Azotemia: gr. 0,42 ‰.

Prova della diluizione: buona.

Prova della concentrazione: buona.

Urine: nulla di patologico.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 5,66 %; dopo 1/4 h. mgr. 8,50 %; dopo 1/2 h. mgr. 7,92 %; dopo 1 h. mgr. 9,05 %.

Curva glicemica: Prima della prova gr. 1 ‰; dopo 1 h. gr. 1,85 ‰; dopo 2 h. gr. 1,39 ‰; dopo 3 h. gr. 0,78 ‰; dopo 4 h. gr. 0,92 ‰.

Caso VIII. — Ismaele N., di a. 60. Padre morto per ictus apoplettico. Da circa 20 anni: frequenti vertigini, dispnea da sforzo, ronzio agli orecchi, ipoacusia S., formicolii agli arti inferiori. Esame ob.: soggetto normotipo. Cuore ipertrofico nella sezione sinistra; 2° tono aortico squillante. Pr. art.: Mx 250, Mn 150. Fegato e milza nei limiti fisiologici.

Azotemia: gr. 0,58 ‰.

Prova della diluizione: ottima.

Prova della concentrazione: ottima.

Urine: nulla di patologico.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 4,70 %; dopo 1/4 h. mgr. 3,50 %; dopo 1/2 h. mgr. 9,40 %; dopo 1 h. mgr. 4,40 %.

Curva glicemica: Prima della prova gr. 1 ‰; dopo 1 h. gr. 1,96 ‰; dopo 2 h. gr. 1,78 ‰; dopo 3 h. gr. 1 ‰; dopo 4 h. gr. 0,96 ‰.

Caso IX. — Vincenzo M., di a. 50. Padre morto a 80 a. per ictus apoplettico. In giovane età: scarlattina, tifo addominale. Da 2 anni frequenti vertigini e paracusie; talora senso di dito morto; indebolimento della vista; da 2 mesi accessi di tachicardia e dispnea notturna. Esame ob.: soggetto brachitipo; cuore ipertrofico specie a carico della sezione sinistra; 1° tono forte alla punta; 2° tono aortico rinforzato. Pr. art.: Mx 230, Mn 130. Fegato: si palpa all'arcata costale nella profonda inspirazione, di consistenza normale, non dolente.

Azotemia: gr. 0,34 ‰.

Prova della diluizione: ottima.

Prova della concentrazione: buona.

Urine: nulla di patologico.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 6,22 %; dopo 1/4 h. mgr. 5,1 %; dopo 1/2 h. mgr. 7,36 %; dopo 1 h. mgr. 5,1 %.

Curva glicemica: Prima della prova gr. 1,10 ‰; dopo 1 h. gr. 1,90 ‰; dopo 2 h. gr. 1,94 ‰; dopo 3 h. gr. 0,98 ‰; dopo 4 h. gr. 1 ‰.

Caso X. — Tullio B., di a. 52. Padre morto a 67 anni di coma diabetico; madre morta di ictus apoplettico. Un fratello ha emiplegia destra. A 29 anni: tifo addominale. Da un mese: vertigini, vampate di calore al viso, cefalea occipitale insistente. Circa 20 giorni fa: lipotimia. Esame ob.: soggetto brachitipo stenico; intenso arrossamento ai pomelli, modico enfisema polmonare; cuore nei limiti, toni normali. Pr. art.: Mx 205, Mn 190. Fegato e milza nei limiti fisiologici.

Azotemia: gr. 0,40 ‰.

Prova della diluizione: ottima.

Prova della concentrazione: buona.
Urine: nulla di patologico.
Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 4,50 %; dopo 1/2 h. mgr. 5,72 %; dopo 1/2 h. mgr. 2,86 %; dopo 1 h. mgr. 2,86 %.
Curva glicemica: Prima della prova gr. 1 ‰; dopo 1 h. gr. 1,76 ‰; dopo 2 h. gr. 1,71 ‰; dopo 3 h. gr. 0,78 ‰; dopo 4 h. gr. 0,90 ‰.

Caso XI. — Giuseppe N., di a. 35. Frequenti cefalee da 3 anni; diminuzione della funzione sessuale; sintomi neurastenici. Negativo l'esame obbiettivo. Pr. art.: Mx 190, Mn 100.
Azotemia: gr. 0,38 ‰.
Urine: nulla di patologico.
Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 9,05 %; dopo 1/4 h. mgr. 11,32 %; dopo 1/2 h. mgr. 9,72 %; dopo 1 h. mgr. 8,92 %.
Curva glicemica: Prima della prova gr. 1,21 ‰; dopo 1 h. gr. 2,32 ‰; dopo 2 h. gr. 1,75 ‰; dopo 3 h. gr. 1,03 ‰; dopo 4 h. gr. 0,85 ‰.

Caso XII. — Mario M., di a. 50. A 35 anni: polmonite crupale. Da 3 anni: frequenti vertigini, parestesie alle mani; diuresi frequente. Esame ob.: soggetto brachitipo stenico; intenso arrossamento dei pomelli Fegato: si palpa appena all'arco costale, di consistenza normale. Cuore leggermente ipertrofico; 2° tono aortico, squillante. Pr. art.: Mx 230, Mn 110.
Azotemia: gr. 0,40 ‰.
Prova della diluizione: buona.
Prova della concentrazione: sufficente.
Urine: albumina, sangue, urobilina, glucosio: assenti; sedimento: non elementi patologici renali.
Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 10,96 %; dopo 1/4 h. mgr. 16,22 %; dopo 1/2 h. mgr. 10,40 %; dopo 1 h. mgr. 10,96 %.
Curva glicemica: Prima della prova gr. 1,03 ‰; dopo 1 h. gr. 2,64 ‰; dopo 2 h. gr. 1,60 ‰; dopo 3 h. gr. 1,40 ‰; dopo 4 h. gr. 0,80 ‰.

Caso XIII. — Maria M., di a. 25. Da 6 mesi: vertigini, dispnea da sforzo, dolori reumatoidi, diminuzione delle mestruazioni. Esame ob.: 2° tono aortico alquanto aumentato. Pr. art.: Mx 170, Mn 90. Fegato nei limiti.
Azotemia: gr. 0,42 ‰.
Urine: nulla di patologico.
Curva aminoacidemica: Prima della prova: mgr. 8,92 %; dopo 1/4 h. mgr. 9,35 %; dopo 1/2 h. mgr. 8,92 %; dopo 1 h. mgr. 8,92 %.
Curva glicemica: Prima della prova gr. 1 ‰; dopo 1 h. gr. 1,10 ‰; dopo 2 h. gr. 1 ‰; dopo 3 h. gr. 0,75 ‰; dopo 4 h., gr 0,82 ‰.

Caso XIV. — Giacomo C., di a. 49. Padre arteriosclerotico, iperteso. Un fratello ha avuto emiplegia sinistra; una sorella soffre di ipertensione. A 30 a.: malaria per 2 mesi. Nell'agosto 1935: perdita della coscienza. Nel dicembre: transitoria paresi facciale inferiore destra. Esame ob.: ventricolo sinistro modicamente ipertrofico; 2° tono aortico aumentato e squillante. Pr. art.: Mx 205, Mn 115.
Azotemia: gr. 0,28 ‰.
Prova della diluizione: buona.
Prova della concentrazione: ottima.
Urine: nulla di patologico.
Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 3,50 %; dopo 1/4 h. mgr. 5,25 %; dopo 1/2 h. mgr. 5,83 %; dopo 1 h. mgr. 4,08 %.
Curva glicemica: Prima della prova gr. 1,03 ‰; dopo 1 h. gr. 1,86 ‰; dopo 2 h. gr. 1,80 ‰; dopo 3 h. gr. 1,08 ‰; dopo 4 h. gr. 0,1 ‰.

Caso XV. — Sara C., di a. 50. Madre morta per emorragia cerebrale; un fratello ha emiplegia. Le mestruazioni scarse per quantità; amenorrea da 6 mesi. A circa 20 a.: inizio di canizie; 4 anni fa paralisi del facciale destro; Da 6 mesi soffre di cefalea, frequenti vampate di calore al viso, ronzii e senso di vertigini. Ha inoltre sensazione di

oppressione, e talora fitte al precordio, irritabilità nervosa, dimagramento. Esame ob.: soggetto brevilineo, megalosplancnico, pletorico. Facies congesta ipertiroidea. Aia cardiaca ingrandita specialmente a carico della sezione sinistra; 1° tono alla punta lievemente rinforzato ed impuro; 2° tono aortico accentuato. Pr. art.: Mx 190, Mn 115. Fegato si palpa ad un dito dall'arco, di consistenza lievemente aumentata, non dolente.

Azotemia: gr. 0,54 ‰.

Prova della diluizione: buona.

Prova della concentrazione: sufficente.

Urine: nulla di patologico.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 11,30 %; dopo 1/4 h. mgr. 9,21 %; dopo 1/2 h. mgr. 7,58 %; dopo 1 h. mgr. 8,13 %.

Curva glicemica: Prima della prova gr. 0,85 ‰; dopo 1 h. gr. 1,46 ‰; dopo 2 h. gr. 1 ‰; dopo 3 h. gr. 0,92 ‰; dopo 4 h. gr. 0,90 ‰.

CASO XVI. — Antonietta M., di a. 40. Un fratello è morto di diabete mellito. Le mestruazioni sono piuttosto abbondanti. In giovane età: tifo addominale. Da circa 10 a.: frequenti cefalee, talora senso di cardiopalmo, specie dopo i pasti. Da 5 mesi: insonnia, irritabilità nervosa, intensa cefalea e vertigini. Esame ob.: soggetto normotipo; facies ipertiroidea; cuore nei limiti; 1° tono forte alla punta; 2° tono aortico lievemente rinforzato. Negativo l'esame dell'addome. Pr. art.: Mx 210, Mn 130.

Azotemia: gr. 0,42 ‰.

Prova della diluizione: ottima.

Prova della concentrazione: buona.

Urine: nulla di patologico.

Curva aminoacidemica: Prima della prova mgr. 9,60 %; dopo 1/4 h. mgr. 11,20 %; dopo 1/2 h. mgr. 7,20 %; dopo 1 h. mgr. 8,30 %.

Curva glicemica: Prima della prova gr. 0,98 ‰; dopo 1 h. gr. 1,85 ‰; dopo 2 h. gr. 1,80 ‰; dopo 3 h. gr. 1,15 ‰; dopo 4 h. gr. 1, ‰.

CONCLUSIONI.

Le prove di funzionalità renale e l'azotemia hanno dato nella maggioranza dei casi un risultato ottimo; si può quindi dire che in tutti i soggetti studiati, sebbene in alcuni casi si trattasse di individui anziani già da molti anni affetti da ipertensione, i reni erano indenni.

Venendo ora ad esaminare le due principali prove di funzionalità del fegato: la curva glicemica e la cura aminoacidemica, si vede come nella maggioranza dei casi queste prove hanno messo in evidenza un torpore e spesso una modica insufficienza della funzione epatica.

Così nel 1° caso la curva aminoacidemica ha dimostrato una leggera insufficienza epatica; la curva glicemica è salita a valori poco più alti che normalmente.

Nel 2° caso la curva aminoacidemica ha mostrato una netta insufficienza epatica; la curva glicemica è stata più prolungata che di norma.

Nel 3° caso si è avuta una curva aminoacidemica da modica insufficienza epatica.

Nel 4° caso insufficienza ha mostrato la curva aminoacidemica; normale è stata la curva glicemica.

Nel 5° caso sia la curva glicemica che la aminoacidemica, hanno dimostrato un torpore epatico, poichè dopo una prima elevazione non molto alta i valori sono persistiti, con lieve oscillazione, intorno ai valori iniziali.

Nel 6° caso invece si è avuta un'ottima funzionalità epatica, dimostrata da una curva che, dopo essere scesa al disotto del valore iniziale, non lo ha raggiunto per tutto il tempo della prova.

Nel 7° caso la curva aminoacidemica ha rivelato una insufficienza epatica, la curva glicemica è stata presso a poco normale.

Nell'8° caso si è riscontrato un fegato poco efficiente, dato che la glicemia dopo essersi elevata, non è tornata alla norma che alla 3ª ora; l'aminoacidemia si è elevata molto nella 1/2 ora successiva alla iniezione.

Nel 9° caso la curva aminoacidemica ha dimostrato una leggera insufficienza del fegato, la curva glicemica è salita a valori più alti che normalmente.

Nel 10° caso si è avuto un tipo normale di curva aminoacidemica e di curva glicemica.

Nell'11° caso la curva aminoacidemica ha rivelato un fegato lievemente insufficiente; la curva glicemica una netta insufficienza.

Nel 12° caso: torpido in ambedue le prove si è mostrato il funzionamento del fegato.

Tale è stato nel 13° caso per quanto riguarda la curva aminoacidemica; la curva glicemica invece è stata normale.

Nel 14° caso sia la curva aminoacidemica che la curva glicemica sono risultate non molto alte, ma con elevazione persistente a lungo: dimostrative perciò di torpore epatico.

Nel 15° caso le due prove hanno dato risultati ottimi.

Nel 16° caso mentre la curva glicemica è stata piuttosto alta e persistente, l'aminoacidemica è stata normalissima.

In conclusione possiamo dire che non si è riscontrato sempre un netto parallelismo fra la curva glicemica e la curva aminoacidemica, nel senso che quando l'una è alterata, anche l'altra lo è. Però spesso tale parallelismo esiste. Così è stato nel 1° 2° 5° 8° 9° 10° 11° 12° 14° 15° caso; nel 4° 7° 13° 16° caso si è avuta una leggera dissociazione nei risultati delle due prove.

Possiamo poi dire che in 11 casi (1° 2° 3° 4° 5° 7° 8° 11° 12° 13° 14°) si è riscontrato un fegato modicamente insufficiente o torpido. In 5 casi 6° 9° 10° 15° 16°) una buona funzionalità epatica.

Dall'esame delle ricerche suesposte, pur non potendo dedurre conclusioni decisive per lo scarso numero dei casi osservati tuttavia si può con molta probabilità ammettere che negli ipertesi essenziali, il fegato, nella maggioranza dei casi, dimostra un torpore della sua funzione o una tendenza alla ipofunzione.

Questo fatto, qualora lo studio della funzionalità epatica nei malati d'ipertensione essenziale venisse ulteriormente esteso e completato da altre ricerche, potrebbe aver un discreto valore sia riguardo la patogenesi, che la prognosi e la cura della malattia.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato la funzionalità epatica in malati di ipertensione arteriosa funzionale, adottando la curva glicemica e la curva aminoacidemica.

Dei 16 pazienti studiati, in 11 casi ha riscontrato il fegato modicamente insufficiente o con torpore funzionale; in 5 casi una buona funzionalità epatica.

A questa insufficiente funzionalità del fegato l'A. attribuisce importanza nella genesi della ipertensione arteriosa essenziale.

BIBLIOGRAFIA.

ANTOGNETTI L. *Le ipertensioni arteriose* Vallardi, 1930.

ASHER & FURRER. *Influencia de los extr. hep. sobra el vol sisl. y sobra la circ. del mamm. Libro Homenaje a Marañon*. Ed. Paracelso, Madrid, 1929.

BEYEILER. Biochim. Zeitschr., 177, 1926.

BENTIVOGLIO. Clinica pediatrica, n. 12, 1926.

BUFANO. *Lo stato attuale della semeiotica funzionale del fegato*. Arch. per lo studio della fisiopat. e Clin. del ricambio, 1935, fasc. 3°.

ID. *La regolazione vegetativa del fegato del pancreas*. Ed. Fisiologia e Medicina, 1936.

ID. Riforma modica, 1928.

ID. Rivista di clinica medica, 1928.

ID. Fisiologia e medicina, 1931.

ID. Clin. Med. It. Fascicolo, IX, 1933.

CATALONOTTI. *Prove della funzionalità epatica*. Rassegna Internaz. Clin. e Terapia, n. 5-6, 1935.

DE FLORA. *Comportamento del fegato nelle nefriti croniche*. Acc. Med., n. 8, 1935.

ID. *Fegato ed apparato circolatorio*. Pozzi, 1935.

DELAUNAY. Gaz. Hebdom. des Sciences méd. de Bordeaux, 1927, 28°.

FOÀ C. *La regolazione neuro-umorale della Pr. Art*. Giornlae di Medicina Mil., n. 7, 1934.

ID. *La regolazione neuro-umorale della Pr. Art*. Folia Medica, n. 5, 1934.

GREPPI. *L'ipertensione art. come autonoma disfunzione e malattia*. 38° Congresso della Soc. di Med. Intern., 1932.

JIMENEZ DIAZ & LORENTE. Arch. de Med. Cir. y especial, 36, dic. 1933.

JOHN. Citato da GREPPI, nel « 38° Congresso di Med. Inter. ».

MANARO M. *L'influenza del fegato sul ricambio dell'acqua*. Arch. Med., 1934.

MARAÑON. Citato da GREPPI in « 38° Congresso di Med. Intern. ».

MARCOLONGO & BERNABÒ. *La guanidina nella ipertensione art*. 39° Congr. Soc. It. Med. Int., 1934.

MORACCHINI. Minerva Medica, 1927.

PENDE N. *Trattato sint. di Pat. e Clin Med.*, Principato.

PENDE N. Atti del 38° Congr. Soc. Med. Int., 1932.

RE P. M. C. R. Soc. de Biol., 1930.

ID. Rev. de la Soc. Arg. de Biol.,1929.

ROGER. *Physiologie normale et path. du Foie*. Masson, p. 345.

RONCATO. Atti della Soc. Med. Chir. di Padova, 1931, v. 8°.

RONDONI. Elementi di biochimica.

SISTO. *Concetti patogenetici della ipert. es*. Min. Med., 7°, n. 32, 1935

SCHLOSSMANN. Arch. f. Exp. Path. Med. Pharmak, 1926.

STIRPE. Citato da GREPPI nel 38° Congr. di Med. Inter.

TAKANASHI. Biochem. Zeistchr., 1934.

VAN SLIKE. Citato da BUFANO in *La regolazione vegetativa ecc.*

VIALE G. *Le secrezioni interne del fegato*. Rassegna Med., n. 3, 1931.

ZAPPACOSTA M. *La ipercreatinemia nella ipert. ess*. Riforma Medica, n. 38, 1935.

ZOIA L. *Sulla ipert. ess*. Bol. Soc. Med. Clin. Cresc., n. 4, 1933.

WIECHMANN. Citato da GREPPI nel 38° Congr. Med. inter.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA CLINICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA
Direttore: Prof. GIOVANNI DI GUGLIELMO.

Studi sulle coliti e sulle enteropatie infettive
diretti dal Prof. L. PONTONI.

Reperti emometrici, sternopuntori ed equilibri emato-midollari nell'amebiasi

per il dott. FRANCESCO CIANCIO.

L'ematologia nell'amebiasi, come la sintomatologia clinica di essa, continua ad essere tutt'ora oggetto di studio da parte di varii Autori, per il comportamento del quadro ematologico così vario che, da reperti pressochè normali passa talvolta a tipi molto discosti dalla norma, sì da potersene, secondo alcuni AA., differenziare delle varietà di particolare significato. Ciò, per altro, sembrerebbe stare in rapporto con il polimorfismo del corteo sintomatologico che accompagna il processo morboso e perciò con la varia localizzazione del protozoo e la particolare morbilità e reattività dei vari organi lesi e dell'organismo in toto. Sicchè, a priori, si potrebbe riconoscere all'entamoeba histolytica, come ad ogni altro germe, la possibilità di alterare il quadro ematologico, ma non la obbligatorietà di determinare alterazioni ematiche sempre di un tipo.

Se raccogliamo brevemente le più importanti emergenze consegnate alla bibliografia, vediamo tuttavia che vi si profilano con discreta chiarezza certe tendenze, le quali sembrano controdistinguere l'amebiasi.

Consideriamo la serie rossa: fra i vari AA. si è ormai concordi nell'ammettere un'alterazione numerica degli eritrociti. Questi infatti si troverebbero ridotti in maniera più cospicua del pigmento ematico, in modo da aversi molto frequentemente (50-60 % dei casi per Bacchelli, 28 % per D'Amato, quasi di regola per Izar) una anemia ipercromica, che, dalle forme più lievi, passa talvolta ad assumere valori altissimi, sì da potere rientrare nel quadro tipico di una forma anemico-perniciosa (casi di Izar, di Castellotti, di Pontoni).

Circa le alterazioni di forma e di volume, frequentemente si avrebbe aniso- e poichilocitosi (Iuspa, Izar, Bacchelli).

Più discussa è la questione sulla presenza o meno in circolo di elementi rossi nucleati. Questi, trovati da Izar nelle forme anemico-perniciose, non sono stati mai riscontrati da Bacchelli.

Per quanto riguarda la serie bianca, maggiori sono le discordanze fra i vari AA. Circa il numero assoluto di leucociti per mmc., Langelet e Maurer, forse per primi, descrissero leucocitosi nelle epatiti amebiche suppurate. Lo stesso reperto ha avuto il Boinet ed è stato confermato in seguito da Morrè e Sardat. Una cospicua leucocitosi è stata pure ammessa da Legrand e D'Alixea, specie nei casi acuti di amebiasi. Solo in questi da Roger. Graig ha posto in diretto rapporto la leucocitosi con le forme dissenteriche gravi; Maurel e Beltrand con l'epatite amebica suppurata. Una leucocitosi di modico grado con prevalenza dei polinucleati neutrofili è stata pure ammessa da Iuspa, Capinceff, Bacchelli e Izar nelle forme acute suppurate.

Passando ad esaminare i singoli elementi della serie bianca va anzitutto rilevato che dalla leucocitosi, già ammessa dai più numerosi AA., non va disgiunta, nelle forme acute, una polinucleosi. Questo reperto è stato ammesso dalla maggioranza degli AA., insieme con una discreta monocitosi, la quale, secondo Izar, si riscontrerebbe prevalentemente nelle forme metastiche croniche, nelle quali sostituirebbe la polinucleosi della fase acuta.

Più dibattuta ancora è la questione riguardante i polimorfoeosinofili. L'importanza che Brown, Billet, Dopter hanno voluto dare alla iper-eosinofilia non ha trovato ulteriori conferme.

Tanto meno il valore diagnostico che Huber assegnerebbe a questo reperto. Le ricerche di Mathis e Leger a tal proposito hanno dato come risultato dei valori assai varii, ma, nella maggioranza, diretti in senso negativo. Iuspa ritiene che l'eosinofilia sia un reperto accidentale, mentre il Bacchelli e il Capinceff hanno trovato normale il tasso degli eosinofili e Izar gli nega ogni significato particolare.

Pertanto la serie bianca, più che la rossa, ha offerto ai numerosi ricercatori delle notevoli variazioni, apparentemente giustificabili dall'andamento della malattia, dalla sua localizzazione prevalente, forma e complicanze.

Per le *piastrine* si è notato un aumento di esse, apparentemente in associazione con la polinucleosi (Bacchelli, Capinceff, Izar).

In sintesi, la maggioranza degli AA. ricondurrebbe il quadro ematologico dell'amebiasi al seguente schema:

a) oligocitemia più facilmente ipercromica, con anisocitosi e poichilocitosi nell'amebiasi in generale, e con normoblasti in circolo nelle forme anemico-perniciose;

b) leucocitosi, specie nelle forme acute dissenteriche o metastatiche colliquative;

c) polinucleosi neutrofila, specie nelle forme acute dissenteriche o metastatiche colliquative;

d) monocitosi, nelle forme attive cronicizzanti;

e) piastrinosi associata alla polinucleosi.

Risulterebbe quindi che gli elementi di provenienza midollare presentano negli amebiasici notevoli variazioni numeriche, le quali potrebbero essere messe in rapporto con la risposta del midollo osseo, nei suoi tre sistemi fondamentali (eritrociti, polimorfonucleati, megacariociti), all'azione patogena diretta ed indiretta svolta dal protozoo, ma anche con un'azione che detti elementi subissero alla periferia. Il triplice impegno sarebbe più favorevole per un'azione subìta centralmente, ma a priori non si potrebbe dire se quest'azione al centro sia subìta direttamente o indirettamente, da mutato stato periferico.

Ricerche personali.

Appunto per chiarire tale quesito fondamentale patogenetico ed altri ad esso connessi, si è creduto opportuno indagare con esattezza quali fossero, nei molti casi clinici che passano sotto i nostri occhi. i tipi più frequenti di

	Percentuale normale	CASO I	I I	I I I	I V	V
		G. Leonardo	L. Provvidenza	M. Giuseppa	V. Carmela	R. Concetta
Emoglobina		40 %	87 %	95 %	85 %	91 %
Globuli rossi		2.160.000	4.500.000	4.100.000	4.000.000	3.250.000
Valore globulare		0,63	0,91	1,26	1,06	1,30
Leucociti		4.000	6.5000	8.800	7.100	4.800
Formola leucocitaria		P. N. 69 % Eos. 3 % Linf. 24 % Mon. 4 %	P. N. 50 % Eos. 1 % Linf. 45 % Mon. 3 %	Seg. 64 % Bast. 5 % Eos 2 % Linf. 24 % Mon. 6 %	P. N. 56 % Eos. 3 % Linf. 30 % Mon. 11 %	P. N. 61 % Eos. 4 % Linf. 25 % Mon. 10 %
Piastrine		184.000	184.000	153 000	136.000	308.000
Equilibrio eritro-neutrofilo periferico		— 66; — 44	0, — 35	— 9; + 22	— 11; — 12	— 27; — 24
Deficit eritrocitario		12		31		
» polinucleare			35		1	14
Formula midollare (mielogramma)						
Emoistioblasti	0,86 %	0,80 %		0,25 %	0,75 %	1,0 %
Emocitoblasti	2,23 %	1,90 %	0,25 %	0,50 %	1,0 %	0,75 %
Promegaloblasti						
Megaloblasti basofili		0,10 %				
» prolicromatofili						
» ortocromatici						
Proeritroblasti (1)		0,90 %		1,75 %	1,75 %	0,75 %
Eritroblasti basofili	5,53 %	8,5% (0,40% c)	2,55 %	2,75 %	3,75 %	3,50 %
» policromatofili	13,18 %	33,40% (0,5% c)	2,35 %	4,75 %	9,0 %	12,0 %
» ortocromatici	8,53 %	10,2% (0,1% c)	32,50 %	21,25 %	27 %	7,75 %
Mieloblasti proneutrofili	5,54 %	1,6 %	0,50 %		0,75 %	1,75 %
Promielociti neutrofili	8,40 %	3,2% (0,1% c)	5,25 %	3,50 %	6,5 %	7,50 %
Mielociti neutrofili	20,55 %	11,5% (0,1% c)	25,50 %	45,0 %	21,0 %	30,0 %

(1) Con C sono indicate le cariocinesi.

VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
L. Emma	C. Carmelina	M. Margherita	M. Natala	F. Salvatore	S. Salvatore	G. Annunziata	B. Rosario	R. Giuseppa
75 %	87 %	85 %	75 %	65 %	71 %	44 %	76 %	68 %
5.020.000	3.790.000	4.210.000	2.690.000	3.350.000	2.290.000	2.260.000	4.380.000	3.330.000
0,75	1,16	1,01	1,41	0,94	1,57	0,97	0,87	1,03
5.600	9.000	2.800	3.600	15.000	3.800	2.900	3.400	5.700
P. N. 72 % Eos. 2 % Linf. 23 % Mon. 3 %	P. N. 57 % Eos. 1 % Linf. 36 % Mon. 7 %	P. N. 77 % Eos. 2 % Linf. 18 % Mon. 3 %	P. N. 68 % Miel. 1 % Eos. 2 % Linf. 19 % Mon. 11 %	Seg. 44 % Bast. 16 % Eos. 1 % Linf. 25 % Mou. 10 %	P. N. 64 % Eos. 2 % Linf. 24 % Mon. 10 %	Seg. 51 % Bast. 3 % Basof. 2 % Linf. 2 % Mon. 5 %	Seg. 79 % Bast. 5 % Linf. 12 % Mon. 4 %	Seg. 40 % Bast. 4 % Linf. 46 % Mon. 10 %
200.000	248.000	120.000	184.000	144,000	111.'00	69.000	190.000	213.000
+ 11; — 19	— 15; + 2	— 6; — 56	— 40; — 50	— 23; + 80	— 54; — 51	— 49; — 68	— 2; — 42	— 6; — 49
	17			109	3			
30		50	10			19	40	43
	1,0 %	0,28 %	1,10 %		0,60 %	0,3 %	0,70 %	0,33 %
0,5 %	0,75 %	0,71 %	1,40 %	0,27 %	1.30 %	0,6 %	0,70 %	3,0 %
						0,10 %	0,20 %	0,5 %
	1,25 %	0,71 %	0,10 %	0,38 %	0,60 %	0,20 %	0,30 %	1,15 %
2,55 %	3,0 %	5,0 %	2,10 %	2,45 %	3,0 %	1,20 %	2,40 %	4,50 %
4,0 %	8,25 %	16,42 %	10,40 %	5,45 %	23,3 %	6,2 % (0,2 % c)	8,40 %	14,66 %
1,5 %	18,75 %	11,71 %	12,40 %	5,75 %	13,5 %	10,3 % (0,2 % c)	3,0 %	10,05 %
0,5 %	2,0 %	1,57 %	2,0 %	2,36 %	2,0 %	0,30 %	1,30 %	3,33 %
5,5 %	6,5 %	4,87 %	5,60 %	8,9 % (0,36 % c)	6,3 %	2,90 %	4,50 %	4,83 %
36,6 %	21,5 %	19,18 %	21,2 %	40,18 %	15,2 %	23,8 % (0,10 % c)	21,60 %	16,96 %

Segue: TABELLA

	Percentuale normale	CASO I G. Leonardo	II L. Provvidenza	III M. Giuseppa	IV V. Carmela	V R. Concetta
Metamielociti neutrofili	27,43 %	25,3 %	30,20 %	19,75 %	26,0 %	29,50 %
Promielociti eosinofili	0,57 %	0,20 %	0,25 %	0,75 %	0,25 %	0,50 %
Mielociti eosinofili	0,94 %	2,0 %	0,25 %		1,0 %	4,0 %
Metamielociti eosinofili	0,73 %	0,3 %	0,50 %	0,75 %	1,75 %	1,0 %
Linfoblasti						
Prolinfociti						
Monoblasti					0,5 %	
Megacariociti	0,13 %	0,1 %				
Plasmacellule		0,20 %				
Cellule reticolo-istiocitarie (3)		0,70 %				
Rapporto eritro-leucogenetico (2)	1 : 3	1 : 0,81	1 : 1,64	1 : 2,28	1 : 1,37	1 : 3,07
Percentuale su 100 forme rosse (curva di maturazione)						
Proeritroblasti	20 % (Proeritroblasti + Eritroblasti basofili)	1,7 %	6,66 %	5,80 %	4,54 %	0,31 %
Eritroblasti basofili		16,11 %		9,20 %	9,73 %	14,71 %
» policromatofili	48 %	61,17 %	6,66 %	15,90 %	23,37 %	50,52 %
» ortocromatici	32 %	18,93 %	86,66 %	69,70 %	82,33 %	31,57 %
Percentuale su 100 forme bianche (curva di maturazione)						
Mieloblasti	8 %	0,38 %	0,80 %	0,00 %	1,41 %	2,52 %
Promielociti	13 %	7,68 %	8,95 %	5,12 %	12,20 %	10,84 %
Mielociti	34 %	27,64 %	41,29 %	65,80 %	38,97 %	44,0 %
Metamielociti	45 %	51,20 %	49,39 %	25,60 %	46,25 %	42,80 %

(2) Abitualmente è meglio stabilire il rapporto leuco-eritrogenetico, che, per essere normalmente in ecced
netico per uniformità con l'equilibrio eritro-neutrofilo della periferia e per quanto abbiamo già sentito sulla
significato correlativo.

(3) Le plasmacellule e gli elementi reticolo-istiocitarii sono stati considerati come elementi maturi.

VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Emma	C. Carmelina	M. Margherita	M. Natala	F Salvatore	S. Salvatore	G. Annunziata	B. Rosario	R. Giuseppa
6,5 %	32,25 %	29,71 %	41,9 %	32,81 %	31,3 %	52,2 %	53,70 %	37,60 %
	1,50 %	1,28 %	0,10 %		0,10 %	0,10 %	0,10 %	
,0 %	1,75 %	5,0 %	1,10 %	0,9 %	1,7 %	1,0 %	1,0 %	1,83 %
,75 %	2,0 %	2,52 %	0,40 %		1,10 %	0,8 %	1,6 %	0,60 %
							0,10 %	
		0,84 %			0,10 %		0,10 %	
							0,30 %	
		0,28 %			0,20 %			
		0,71 %	1,20 %		1,10 %		1,0 %	0,16 %
			1,5 %	0,09 %	0,60 %			
11,37	1 : 2	1 : 1,89	1 : 2,90	1 : 5,88	1 : 1,42	1 : 4,5	1 : 5,87	1 : 2
,0 %	4,0 %	2,30 %	0,40 %	2,7 %	1,48 %	1,11 %	2/12 %	3,66 %
,24 %	9,52 %	11,53 %	8,40 %	16,66 %	7,42 %	6,70 %	17,60 %	14,13 %
,0 %	2,64 %	50,0 %	41,60 %	40,97 %	57,67 %	38,54 %	59,59 %	46,07 %
76 %	60,0 %	36,16 %	49,60 %	38,8 %	33,41 %	57,54 %	21,28 %	36,13 %
56 %	3,21 %	2,98 %	2,82 %	2,77 %	3,64 %	0,37 %	1,60 %	5,30 %
13 %	10,4 %	9,45 %	7,93 %	10,32 %	11,49 %	3,66 %	5,54 %	7,67 %
61 %	34,54 %	28,30 %	29,98 %	47,9 %	27,71 %	30,04 %	26,63 %	27,05 %
38 %	52,16 %	49,25 %	59,25 %	40,37 %	57,11 %	67,17 %	66,21 %	59,90 %

ie bianca, dà valori superiori all'unità. In questo lavoro si stabilisce il rapporto eritro-leucoge-
ompromissione della serie rossa, che va anche per ciò posta alla base di ogni riferimento di

equilibrio patologico che si creano fra gli elementi delle varie serie midollari; indagare, cioè, se e con che frequenza, a determinate alterazioni, per esempio, della serie rossa, presa come serie di riferimento, corrispondessero alterazioni della serie bianca o delle piastrine ed in che senso tendessero più frequentemente dette alterazioni. Contemporaneamente si è voluto vedere come i nuovi equilibri patologici dell'emopoiesi si ripercuotessero sullo stato degli elementi di provenienza linfatica e mesenchimale.

In un primo tempo abbiamo studiato le condizioni del sangue circolante. Naturalmente, i dati riferentisi al quadro ematologico periferico non potevano essere ritenuti fedeli risultanti dalla sola attività emopoietica, intesa come citoproduzione e citoemissione normali o patologiche, ma bensì anche dall'eventuale usura che gli elementi morfologici avessero subito nell'organismo dell'amebiasico. In questo senso, lo studio del quadro ematologico periferico poteva equivalere alla ricerca di un indice troppo generico dei complessi e variabili stati di sofferenza creati dall'amebiasi, e, pur potendoci talvolta e specialmente con gli accorgimenti di cui subito sotto, attraverso un'accurata valutazione delle particolari condizioni cliniche, orientare nel giudizio sul fattore più determinante di un relativo stato ematologico periferico, la citoproduzione e la citoemissione da un lato o la citodistruzione dall'altro, tuttavia questo studio non consentiva di risalire a giudizi di valore più estensivo, troppi essendo i fattori incogniti che compongono l'indice risultante.

In un secondo tempo abbiamo, perciò, tentato di riconoscere direttamente quale un esponente più immediato della citoproduzione e citoemissione, le condizioni del midollo osseo prese in sè e nei suoi rapporti con quelle periferiche.

A) Reperti ematologici periferici.

La valutazione dei reperti ematologici periferici può essere fatta, a seconda degli scopi che si perseguono, in varie maniere. Come abbiamo visto, la maggior parte degli AA. si è limitata, a scopo clinico, di stabilire dei rapporti di frequenza fra il quadro trovato e l'esistenza dell'amebiasi intestinale nelle sue varie forme.

Uno studio che contempla meglio il lato dell'equilibrio fisiopatologico, nel senso che stabilisce delle proporzioni fra gli esponenti delle varie serie midollari, è quello del Bacchelli.

Noi ci siamo posti per la stessa via, pur differendo per vari criteri valutativi. Dopo aver stabilito, quali termini di riferimento per ogni serie, le oscillazioni massime e minime ancora normali, abbiamo, infatti, teso: *a*) a definire le condizioni delle singole serie come normali o patologiche ed a constatare quale fosse la loro frequenza; *b*) a calcolare le oscillazioni massime e minime ancora normali dei valori di alcuni rapporti fra esponenti delle varie serie ed a stabilire se e con che frequenza detti limiti siano superati nell'amebiasi ed a constatare quali siano le più frequenti combinazioni di valori numerici sicuramente patologici riguardanti le varie serie; *c*) infine, per una valutazione più attenta della funzionalità midollare, a riportare alla

media normale i dati reali emersi a carico delle varie serie, graduandone gli spostamenti percentuali dalla loro rispettiva media ottimale e confrontandoli fra di loro.

a)

Elementi midollari.

Per quanto riguarda i *globuli rossi*, abbiamo considerato come normali tutti i valori oscillanti da un minimo di 4.500.000 ad un massimo di 5.500.000 per gli uomini e di 4.000.000-5.000.000 per le donne.

I casi presi in esame sono stati 61. Fra di questi, soltanto 22 si possono considerare normoglobulici, cioè a dire il 36,39 %, mentre in 35, cioè nel 57,37 % dei casi, si è potuta riscontrare una più o meno marcata ipoglobulia, il cui valore minimo ha raggiunto il numero di 1.200.000 globuli rossi. Al contrario, l'iperglobulia è stata riscontrata solamente 4 volte, cioè nel 6,55 % dei casi, e tuttavia entro limiti non molto elevati, considerato che il valore massimo è indicato dalla cifra di 6.000.000 di globuli rossi.

Risulta da ciò che la serie rossa, presa a sè, va, negli amebiasici, soggetta piuttosto ad una alterazione nel senso del difetto.

Per il numero assoluto dei *polimorfonucleati neutrofili* per mmc., abbiamo ammesso come normali tutti i valori varianti da 2475 a 7425, corrispondenti alla percentuale minima normale (55 %) del numero minimo (5.000) e rispettivamente alla percentuale massima normale (75 %) del numero massimo (9.000) dei leucociti totali, già includendovi un margine di errore del 10 % in meno e rispettivamente in più. Cifre esorbitanti da questi ampi limiti dovevano perciò essere da noi ritenute assolutamente patologiche.

Sui 61 casi presi in esame, 45 presentavano valori normali; 8 valori alterati in eccesso, con un massimo raggiunto di 16.464 polimorfonucleati neutrofili per mmc.; 8 valori alterati in difetto, con un valore minimo raggiunto di 1360.

Risulta che nel 73,77 % *dei casi il valore dei polimorfonucleati neutrofili si presenta normale, nel* 13,11 % *in aumento* (*in genere forme acute metastatiche*), *nel* 13,11 % *in diminuzione.*

Per gli *eosinofili* si è stabilito come valore normale il limite minimo di 55 elementi per mmc. e per limite massimo il valore di 270 (1-3 % delle cifre totali minima e rispettivamente massima normali suddette).

In 35 casi si sono riscontrati valori normali. In 3 casi si è avuto un lieve aumento, e fra questi il massimo ha raggiunto il numero di 544 elementi per mmc., ma va ricordato che in questo caso il paziente venuto in osservazione era, oltre che un amebiasico, anche un asmatico.

Una diminuzione degli eosinofili si è riscontrata in 4 casi.

Negli altri 22 si è avuta aneosinofilia.

Per le *piastrine*, si sono considerati come normali, con più ampio margine di errore, data la delicatezza del conteggio (metodo Kristenson), tutti i valori fra 120.000 e 380.000, e le osservazioni in merito sono state condotte su 36 casi. Fra questi, in 30 si sono avuti valori normali ed in 6 una più

o meno netta diminuzione, che in un caso portò gli elementi fino a 29.000 per mmc. Mai si è riscontrato un aumento, e ciò forse in considerazione dell'alto limite massimo che abbiamo ammesso come fisiologico.

Riassumendo, si può dire che i reperti periferici più frequenti negli amebiasici riguardo le singole serie midollari sono l'ipoglobulia, la normopolinucleosi e la normopiastrinosi.

Elementi linfatici e monocitari.

Si ammisero quali valori normali per i *linfociti* quelli che cadevano fra il limite minimo di 825 e il limite massimo di 3150 elementi per mmc., cioè tra il 14 e il 35 % delle cifre rispettivamente minima e massima normali per i leucociti totali.

Sempre su 61 casi, 49 furono normali (80 %), 8 presentarono un discreto aumento (13 %), 4 un abbassamento (6,5 %).

Per i *monociti*, si stabilirono i limiti normali alle cifre di 110 e rispettivamente di 630 elementi per mmc., cioè al 2 e al 7 % delle cifre rispettivamente minima e massima normali per i leucociti totali.

Su 61 casi, 39 non hanno presentato alcuna alterazione (33,27 %), 17 un'alterazione per eccesso (27 %), 5 una diminuzione (8 %).

Riassumendo: il comportamento dei leucociti appartenenti al complesso linfomonocitario dimostra quali non molto frequenti alterazioni una tendenza a piccoli aumenti percentuali dei linfociti e, più, dei monociti.

Cosicchè nel quadro ematologico periferico degli amebiasici, quale si può desumere da quanto è stato detto a proposito delle singole serie midollari e linfo-istiocitarie si ha perciò, con maggior frequenza, tendenza a deglobulizzazione rossa, normalità dei neutrofili e delle piastrine, e, non molto frequentemente, modica tendenza ad aumento dei linfo-monociti.

b)

I dati, così raccolti statisticamente, hanno valore esclusivamente indiziario di probabilità del senso e dell'entità delle variazioni che, a carico delle singole serie, si osservano nell'amebiasi intestinale in genere, e soltanto indirettamente acquistano valore clinico, in quanto la frequenza delle singole alterazioni ne determina anche la probabilità di combinazione. Ma essi non possono dare se non un grossolano orientamento sugli spostamenti che l'infestione amebica produce, nei singoli casi, nell'equilibrio funzionale fra i vari organi emopoietici direttamente o indirettamente compromessi, orientamento che va utilmente controllato, stabilendo in tutti i casi dei *rapporti indici* delle nuove situazioni createsi nella correlazione fra i vari organi emopoietici e fra questi e l'organismo in toto e, meglio, stabilendo la frequenza delle varie combinazioni di valori sicuramente patologici riguardanti le varie categorie di elementi.

Per vedere se fra gli elementi midollari circolanti esistessero determinate modificazioni collegate in via correlativa, si è proceduto a stabilire quale fosse il reperto periferico più costante, considerando i rapporti indici diretti e percentuali fra eritrociti e polimorfonucleati e fra eritrociti e piastrine.

Nella valutazione dei rapporti fra *eritrociti e polimorfonucleati* per mmc. sono considerati come normali i valori oscillanti da 606 a 2213 per il rapporto diretto $\frac{\text{Eritrociti}}{\text{P. N.}}$, mentre per il rapporto percentuale P. N. Eritrociti = X:100, i valori normali oscillano da 0,04 a 0,16 %.

Su 61 casi, in 50 si sono riscontrati valori normali.

In 6 casi si è avuta una diminuzione del rapporto diretto e rispettivamente un aumento del rapporto percentuale, il quale era dovuto: in 4 casi ad aumento dei polimorfonucleati ed a diminuzione dei globuli rossi insieme, in 1 all'aumento isolato dei polimorfonucleati, in 1 ancora alla sola diminuzione dei globuli rossi.

In 5 casi si è trovato un aumento del rapporto diretto e rispettivamente una diminuzione di quello percentuale, dovuto: in 4 casi all'abbassamento dei polimorfonucleati, in 1 caso ad abbassamento dei polimorfonucleati accompagnato però da una non adeguata diminuzione degli eritrociti.

Le stesse considerazioni sono state fatte per le *piastrine*, cioè: ammettendo come limiti normali nei rapporti fra piastrine ed eritrociti i valori varianti da 12 a 36 per il rapporto diretto $\frac{\text{Eritrociti}}{\text{Piastrine}}$, e da 2,72 a 7,72 per il rapporto percentuale Piastrine:Eritrociti=X:100, si è potuto vedere come su 36 casi presi in esame, questi rapporti fossero normali in 34, mentre solo in 2 si è riscontrato un aumento del rapporto diretto e rispettivamente una diminuzione del rapporto percentuale, dovuto in 1 caso a diminuzione esclusiva delle piastrine, nell'altro ad associata diminuzione dei globuli rossi, però in minor misura di quella delle piastrine.

Dato, però, che si possono avere, per es., rapporti-indici normali pur avendosi alterazioni di entrambi i valori dai quali risulta il rapporto relativo, occorre, meglio, considerare anche la frequenza delle combinazioni fra valori sicuramente patologici realmente realizzatesi nei malati. Si può dire che con una certa frequenza negli amebiasici è predominante il quadro di una ipoglobulia rossa con normopolinucleosi e normopiastrinosi. Infatti, come si è detto precedentemente, si sono riscontrati 31 casi di ipoglobulia rossa, dei quali 18 si accompagnavano a normopolinucleosi e 11 a normopiastrinosi. (Ricordiamo che le piastrine sono state contate in 36 casi in tutto, e, fra questi, in 18 dei 31 casi di ipoglobulia). In ordine di preferenza dopo la suddetta combinazione si può avere normoglobulia rossa con normopolinucleosi e normopiastrinosi.

Malgrado, quindi, che i rapporti-indici mettano in rilievo la frequenza di situazioni interseriali ancora normali o quasi, la serie eritrocitaria è, quando si parta dalla valutazione di numeri sicuramente patologici, quella che più spesso e con più evidenza presenta delle alterazioni, o isolate, od anche associate con quelle di altri elementi di origine midollare. Le quali associazioni, però, non palesano tendenze associative sì costanti nè sì grandi da apparire predominanti già dalla nostra, del resto non scarsa statistica.

Ci resta ancora da valutare le modificazioni *del complesso linfomonocitario nei rapporti con quelle midollari.*

Tale opposizione in un rapporto numerico deve essere preceduta da una breve motivazione, in quanto non viene abitualmente fatta. Essa tuttavia ci sembra essere giustificata, se non proprio in via analitico-teorica, in via clinico-pratica. Infatti, noi siamo soliti a constatare, specie per quanto riguarda le modificazioni entro la formula leucocitaria, che le cellule di origine midollare si comportano in varie contingenze morbose in maniera che fa supporre esistere fra i movimenti delle due categorie cellulari una relazione che talvolta arieggia il giuoco antagonista della bilancia.

È noto che lo Schilling dà a tale variare della prevalenza dell'uno o dell'altro tipo di cellule significati biologici che permettono di inferire sulle modalità di resistenza dell'organismo alle malattie infettive (fase di combattimento, fase di superamento, fase di convalescenza). L'avvicinare noi in unica somma i linfociti ed i monociti, per quanto si possa per tale operazione trovare anche nelle più recenti indagini di ematologia generale notevoli appoggi, preferiamo motivarlo con la nostra esperienza clinica quotidiana che depone in favore di una notevole somiglianza, oltre che talvolta morfologica per la presenza di forme a caratteri intermedi, anche biologica delle due categorie di cellule mononucleari, che insieme vediamo sostituirsi agli elementi polinucleati, quando la situazione dell'organismo abbia subito radicali modificazioni, ed invece avvicendarsi l'una l'altra, mentre nulla fa giudicare con sicurezza che nell'organismo siano avvenute grandi modificazioni. Non è qui luogo di entrare in dettagli morfologici e citogenetici, ma basti il solo accenno che oggidì prevale la dottrina che fa derivare da elementi reticolo-istiocitari i monociti, e che si sa oggi che gli stessi elementi reticolo-istiocitari sono capaci di produrre cellule ad aspetto così simile ai linfociti da potersi confondere con linfociti veri e propri. Inoltre, sia ricordato che lo stesso parenchima linfopoietico è sempre e regolarmente permeato da elementi reticolo-istiocitari attivi che gli costituiscono una trama citogena e di sostegno. Stabilire l'equilibrio fra gli esponenti della produttività parenchimale midollare e del complesso linfo-monocitario si eguaglia perciò allo stabilire un indice di equilibrio mielo-linfocitario. E quindi un equilibrio fra due sistemi generali di tessuti importantissimi per la compagine dell'organismo infetto.

Abbiamo scelto la serie eritropoietica come il più fidato esponente dell'attività midollare, in quanto le possibilità di variazione ne sono molto grandi e superano di gran lunga quelle delle altre serie, mentre nello stesso tempo sappiamo che l'organismo tende maggiormente a mantenerne la costanza. Ci è sembrato di poter fare a meno di sommare al numero degli eritrociti il numero degli altri elementi delle serie midollari, come a rigore si sarebbe dovuto fare, in quanto l'aggiunta di poche migliaia di elementi non contribuiva sensibilmente a modificare le relazioni fra i soli eritrociti e i linfo-monociti. Un altro motivo di questa scelta è da cercare nel fatto che della serie eritropoietica è più facile studiare, attraverso le modificazioni del ricambio emoglobinico, le intrinseche modalità di regolazione, sicchè di essa, più che di ogni altra serie, possiamo giudicare a che cosa siano dovute eventuali modificazioni, ad aplasia, cioè, o ad eccesso di distruzione.

Abbiamo così stabilito i valori del rapporto diretto tra eritrociti e complesso linfo-monocitario per $mm.^3$, ritenendo come oscillazioni normali di tale rapporto (Eritrociti : Linfomonociti) tutti i valori da 1189 a 5872.

Sui 61 casi presi in esame, tale rapporto si presentò entro limiti normali in 47; si presentò in diminuzione in 13, e precisamente in 4 per difetto degli eritrociti, in 3 per difetto degli eritrociti ed eccesso dei linfo-monociti (soli linfociti), in 2 per difetto degli eritrociti ed aumento dei linfo-monociti (soli monociti), in 2 ancora per difetto degli eritrociti ed eccesso di linfo-monociti (linfociti e monociti) ed in 2 solo per eccesso di questi.

Un aumento del rapporto è stato riscontrato solo in un caso, ed era do-

vuto a difetto degli elementi linfo-istiocitari. Questo solo caso in cui il comportamento abnorme è rivolto verso l'aumento del rapporto eritro-linfoistiocitario può figurare quale un'eccezione a quella che sembra la regola delle deviazioni patologiche di detto rapporto nell'amebiasi, in quanto si trattava anche di una tubercolosi polmonare aperta con spiccata polinucleosi.

Si può perciò dire, in sintesi, che nell'amebiasi intestinale il rapporto mielo-linfoistiocitario si presenta per lo più normale o che, se devìa, devìa nel senso di una diminuzione dovuta a riduzione dei globuli rossi e a contemporaneo aumento dei linfo-monociti.

c)

Si è precedentemente visto che fra gli elementi della serie leucocitaria le alterazioni di entità sicuramente patologica non sono molto frequenti, ma tuttavia, ad un esame più attento, appare che ogni categoria di elementi presenta delle notevoli oscillazioni, che non sono state considerate patologiche, in quanto stavano fra limiti ampi ammessi come normali. Riconoscendo, però, la discreta ampiezza di detti limiti, si è creduto opportuno stabilire, fra gli stessi limiti fisiologici, una media ottimale, in modo da poter vedere verso quale senso — eccesso o difetto — e con che frequenza fossero orientati spostamenti numerici anche normali degli elementi delle singole serie bianche. Si ritenne anche che queste valutazioni potessero riuscire utili all'analisi dei singoli casi clinici, per stabilire se l'orientamento del quadro ematologico corrispondesse ad una determinata forma cliinca.

Ci è sembrato inutile ricorrere a tale più fine valutazione nei riguardi dei globuli rossi, essendone già abbastanza ristretti, relativamente all'altezza delle cifre, i limiti delle oscillazioni reputate fisiologiche, e non dovendosi attendere da più fini riferimenti relativi grandi differenze da quanto già è stato detto a loro carico, in quanto i limiti ristretti quasi già fanno funzione di media ottimale.

Per i polimorfonucleati si è calcolata come media ottimale la cifra di 5000 elementi per mmc.; per i linfociti 2000; per i monociti 400.

I polimorfonucleati hanno presentato una diminuzione sulla media ottimale nel 75 % dei casi, da un minimo di 1,6 % ad un massimo di 72 %. I 7 casi in cui l'abbassamento fu di oltre il 55 % rientravano nella categoria delle alterazioni già patologiche. Hanno presentato un aumento nel 25 % dei casi, da un minimo di 0,10 % ad un massimo di 229 % sulla media ottimale. Gli 8 casi in cui l'aumento fu di oltre il 55 % rientravano nella categoria delle alterazioni già patologiche.

Le piastrine pure hanno presentato una prevalente tendenza alla diminuzione con il 77 % dei casi, mentre se ne è avuto aumento nel 23 %.

I linfociti hanno presentato una diminuzione sulla media ottimale nel 50 % dei casi, e, fra questi, in 5 con alterazioni già patologiche. Negli altri casi si è riscontrato un aumento sulla media ottimale, e, fra questi, in 9 con alterazioni già patologiche.

La serie monocitica ha presentato una diminuzione sulla media otti-

male nel 40 % dei casi (il 17 % con alterazioni già patologiche), un aumento nel 60 % dei casi (il 20 % con alterazioni già patologiche).

Lo studio d'insieme delle oscillazioni sulle medie delle varie serie ci rivela, con sufficiente chiarezza, in accordo con i rapporti-indici midollari, favorevoli ad una diminuzione globale di tutti gli elementi midollari, *ed invece in parziale contrasto con i dati patologici,* in verità un po' arbitrarii, in quanto definiti tali da limiti convenzionali sulla normalità e basati sulla appartenenza o meno dei rispettivi valori alla norma, *la tendenza degli elementi midollari bianchi ad abbassarsi ed invece quella degli elementi linfocitari e, particolarmente, monocitari ad innalzarsi.*

* * *

Dall'insieme dei dati che si ricavano: a) *dalla semplice seriazione dei valori a carico delle varie categorie di elementi, distinguendone soltanto la loro appartenenza alla norma od alla patologia;* b) *dallo studio dei rapporti-indici fra gli eritrocili e gli altri elementi midollari (polimorfonucleati, piastrine), nonchè da quello delle reali combinazioni di valori sicuramente patologici e da quello del rapporto mielo-(eritro)-linfocitario;* c) *e specialmente dal considerare anche gli spostamenti positivi o negativi sulla media ottimale dei valori delle varie categorie cellulari, si può, riassumendo i fatti evidenziati, concludere che il quadro ematologico periferico ideale, quale si può costruire sulla nostra sufficente casistica di amebiasici, rivela una tendenza alla deficienza dei valori che si riferiscono agli elementi midollari, con maggiore compromissione della serie rossa, che spesso è in deficit patologico, ed invece all'eccedenza dei valori che riguardano gli elementi monocitari e linfocitari.*

Dal lato clinico, invece, non si può stabilire un regolare comportamento del quadro ematologico periferico in rapporto a speciali forme cliniche, avendosi talvolta dei reperti diametralmente opposti in forme apparentemente identiche. Tutt'al più si può intravedere che l'aumento notevole di polimorfonucleati corrisponde a delle forme acute, metastatiche (forme dissenteriche), e quello dei monociti alle forme con tendenza cronicizzante o addirittura croniche.

B) Reperti sterno-puntori e loro raffronto con quelli periferici.

Lo studio del reperto sterno-puntorio in sè ed in rapporto col quadro ematologico periferico fu eseguito in 14 casi.

Abbiamo seguito la comune tecnica (Arinkin, Roversi, Baserga), ed i dati sono stati raccolti nel *mielogramma* secondo i dettami di Escudero e Varela, con lo stabilire del *rapporto leuco-eritrogenetico* (Pontoni), e secondo quelli di Pontoni, con lo studio delle *curve di maturazione eritro-*, *e*, rispettivamente, *leucogenetica* e della frequenza delle cariocinesi.

Nella valutazione raffrontativa fra il quadro midollare e quello periferico, abbiamo quindi considerato, per ciascuna delle due categorie principali midollari (eritrociti, polimorfonucleati) a parte, le rispettive situazioni nel circolo ed al centro. Abbiamo, però, anche contrapposto globalmente al

rapporto leuco-eritrogenetico ed agli altri segni di attività del parenchima l'*equilibrio eritro-neutrofilo periferico*, che si compone delle variazioni percentuali negative o positive, sulla media periferica normale delle due categorie cellulari. Dai dati assoluti e dalla differenza relativa dei due valori risulta con chiarezza quante siano le serie alterate e di quanto siano deficenti o eccedenti l'una rispetto all'altra.

Attraverso questa opposizione di dati ci è sembrato di liberarci alquanto dalla grande relatività che incombe sul solo dato del *rapporto leuco:eritrogenetico*.

Veniamo all'esposizione necessariamente dettagliata dei nostri 14 casi, commentandoli separatamente per alcune più apparenti situazioni che ne affiorano, ma riservandoci di criticarne infine e cumulativamente i risultati.

N. 1. G. Leonardo. Diagnosi: Amebiasi intestinale, con ulcera duodenale e periviscerití.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI (1) DEL CASO N. 1.

Alla periferia: anemia grave (da emorragia e da amebiasi), con notevole ipoglobulia leggermente ipocromica e con leucopenia.

Nel midollo: *rapporto eritro-leucogenetico* indicante una nettissima prevalenza dell'attività eritropoietica.

Cariocinesi: indicanti una spiccatissima attività eritropoietica ed una, sia pur minore, attività leucopoietica.

Curve di maturazione: *Rossa*: esiste una singolare altezza dell'acme che corrisponde alla fase policromatofila ed è seguito da una percentuale ortocromatica di tanto più bassa di quanto l'acme è più alto che di norma. Questo giuoco di bilancia delle ultime due fasi potrebbe suggerire l'ipotesi che si tratti di un ritardo di maturazione dalla fase policromatofila a quella ortocromatica. È favorevole a questo concetto il fatto che una aumentata maturazione dalla fase nucleata a quella anucleata, da sola, non spiegherebbe l'aumento isolato della sola fase policromatofila, poichè esso avrebbe dovuto modificare nel senso di un aumento anche le fasi basofile.

Ma un'altra interpretazione può esser data alla predetta curva rossa, e cioè che si tratti di un'ondata rigenerativa la quale, partita dagli emocitoblasti, appena un po' inferiori al tasso normale entro la formula midollare complessiva, e rifornite di nuovi elementi le fasi basofile fino a renderle appena subnormali, si trovi ora ad accumulare elementi nella fase policromatofila e stia per giungere a quella ortocromatica. Questa risentirebbe ancora di una precedente penuria citoproduttiva

Bianca: l'aspetto complessivo della curva la fa riconoscere del tipo normale e soltanto la distingue da esso per una sopraelevazione dell'acme metamielocitico e per una netta riduzione delle fasi mieloblastiche e promielocitiche. L'interpretazione più ovvia è quella che si tratti di una maturazione più rapida che di norma, probabilmente anche essa appartenente ad un'ondata,che avrebbe esaurito quasi completamente la fase mieloblastica. L'esiguità della colonna mieloblastica, anzi, di fronte agli emocitoblasti quasi normali, può ben significare, oltre che la rapidità del passaggio alla fase promielocitica, anche un difficoltato passaggio degli emocitoblasti verso la serie bianca.

Nel raffronto delle due curve di maturazione, la maggiore alterazione a carico della serie rossa ed il significato che le si può dare, fanno propendere nello stesso senso il giudizio, che cioè gli emocitoblasti si orientano con maggiore facilità verso la serie rossa. Normale il tasso degli *emocitoblasti*.

Nei *raffronti con la periferia*, ai notevoli deficit periferici a carico di entrambe le serie, ma alquanto più forte quello della serie rossa, corrispondono tutti dati centrali in-

(1) I dati emometrici e mielopuntori dei singoli casi sono raccolti, allo scopo di risparmiare spazio, nelle tabelle inserite nel lavoro.

dicanti una prevalente attività (rapporto eritreo-leucogenetico, cariocinesi, curva) eritropoietica ed un apparente più facile orientamento eritroblastico degli emocitoblasti.

In sintesi, ad un midollo con prevalente eritrogenesi tachievolutiva e lieve tachievolutismo bianco corrisponde un'anemia marcata ed una discreta leucopenia.

N. 2. Leonardi Provvidenza. Diagnosi: Amebiasi intestinale. Spondiloartrosi cronica.

VALUTAZIONE SUI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: nulla a carico degli eritrociti, nè dei polinucleati.

Nel midollo: rapporto eritro-leucogenetico indicante una prevalenza relativa alla norma dell'attività eritropoietica.

Cariocinesi: assenti.

Curve di maturazione: *Rossa*: spiccatissimo acme della fase ortocromatica, a spese di tutte le precedenti. La deformazione della curva rossa potrebbe indicare una particolare rapidità di maturazione fino alla fase ortocromatica, gli elementi della quale, non essendo atti alle funzioni del circolo, resterebbero accumulati nel midollo.

Bianca: modica deformazione per riduzione delle fasi più immature ed aumento di maturazione più rapida che di norma può attribuirsi alla curva bianca, appena un po' più ripida che usualmente, ma in misura notevole inferiore a quella che vale per la serie rossa.

Per quanto riguarda il *raffronto fra le due curve*, essendo quella bianca appena un po' alterata, non si può formulare l'ipotesi di un'attività a più ondate, potendosene forse ammettere soltanto una, la quale si fosse svolta soltanto lungo la serie rossa e che fosse stata colta dalla nostra sternopuntura quando gli elementi raggiungevano la fase ortocromatica.

L'assenza di elementi della fase *emocitoblastica* potrebbe indicare l'esauribilità della funzione citoproduttiva del midollo, susseguente alle ondate di intensa e rapida maturazione degli elementi delle due serie, o più semplicemente una rapidità di evoluzione degli elementi, che spiegherebbe anche la scarsezza delle prime fasi già leuco- o eritrogenetiche.

In questo caso non si troverebbero motivazioni morfologiche *alla periferia*, in quanto la normalità per gli eritrociti non giustifica l'attività eritropoietica nè l'acme situato all'altezza della fase ortocromatica, per il quale non si trova nemmeno in questo caso il deficit relativo alla serie bianca, mentre il deficit polinucleare abbastanza cospicuo farebbe attendere una maggiore accentuazione della rapidità di maturazione. Bisognerebbe pensare, riprendendo le due possibilità or ora esposte, che la sola assenza di cellule emocitoblastiche concordi con il deficit polinucleare della periferia, in quanto indicherebbe una condizione di insufficenza compensatrice per entrambe le serie, sicchè ne verrebbe un deficente orientamento nel senso leucogenetico, oppure che la evoluzione sia più rapida che di norma soltanto nella serie rossa, e ciò per effetto di eventuali prevalenti stimoli adeguati.

In sintesi, alla prevalenza e tachievolutismo rossi midollari corrisponde un reperto rosso periferico normale, e ad una probabile minore iperattività bianca midollare corrisponde un notevole deficit bianco periferico.

N. 3. M. Giuseppa. Diagnosi: Amebiasi intestinale.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: Assenza di anemia Ipercromia globulare. Tendenza dei leucociti a superare il numero normale.

Nel midollo: rapporto eritro-leucogenetico indicante lieve prevalenza eritropoietica relativa alla norma.

Cariocinesi: assenti.

Curve di maturazione: *rossa*: la curva si presenta con un acme altissimo in corrispondenza della fase ortocromatica e con notevole riduzione della fase policromatica,

mentre non è alta la perdita di elementi da parte delle fasi eritroblastiche basofile. Nell'insieme, quindi, la curva presenta una deformazione localizzata alle sue ultime fasi con l'inversione degli abituali rapporti fra la fase policromatofila e quella ortocromatica, a tutto favore di quella ortocromatica.

bianca: anche la curva bianca presenta notevoli anomalie che riguardano particolarmente l'altezza notevole e la situazione dell'acme in corrispondenza della fase mielocitaria, a scapito di tutte le altre fasi. Dette alterazioni non si possono spiegare con un ritardo di maturazione dalla fase mielocitaria e quella metamielocitaria, essendo notevolmente ridotte anche le fasi premielocitarie. D'altronde anche il basso tasso dei metamielociti non può essere spiegato con un aumento di immissione in circolo di detti elementi, poichè questo fatto avrebbe teso a rialzare relativamente anche le fasi premielocitarie. Resta perciò più probabile che si tratti di una maturazione più rapida, in quanto consentirebbe un acme più alto, e procedente ad ondate, in quanto sposterebbe l'acme a quel punto ove in quel momento fosse arrivata la maturazione di una determinata generazione presa dall'ondata tachievolutiva.

Il raffronto fra le due curve, oltre a farle riconoscere entrambe come notevolmente alterate, fa sorgere il sospetto che di ondate di maturazione accelerata se ne siano avute due, una corrispondente all'acme eritroblastico ortocromatico, l'altra corrispondente all'acme mielocitario e contemporaneamente, nella serie rossa, alle fasi eritroblastiche basofile, essendo la maturazione dei globuli bianchi più rapida di quella dei globuli rossi.

Per quanto riguarda l'estremità nei *rapporti con gli emocitoblasti*, questi debbono ritenersi diminuiti di numero, e questo dato è suscettibile di essere interpretato vuoi nel senso di un più facile orientamento rosso tendente a rifornire meglio le fasi preortocromatiche, che sono meno povere delle fasi premielocitarie, riuscendo a rifornire le fasi basofile, vuoi nel senso di una più accelerata maturazione verso la serie leucogenetica associata ad esaurimento temporaneo o duraturo delle generazioni staminali, dovuto forse appunto a questi ripetuti appelli ad esse.

Nei *raffronti con la periferia*, all'anemia di modicissimo grado, ma con un deficit relativo di discreta entità corrisponde una accelerata eritropoiesi, ed alla leucocitosi discreta un'accelerata maturazione degli elementi bianchi.

In sintesi: ad un midollo in preda a lieve prevalenza eritrogenetica ed invece a tachievolutismo quasi ugualmente accentuato sia dell'eritro- che leucogenesi probabilmente ad andamento periodico corrispondono alla periferia una modicissima o meglio dubbia anemia ed una leucocitosi, comportanti un notevole deficit relativo eritrocitico.

N. 4. V. Carmela. Diagnosi: Colite amebica. Neurosi.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla *periferia*: Modica anemia: nulla a carico dei polimorfonucleati.

Nel *midollo*: *Rapporto eritro-leucogenetico*: indicante una netta prevalenza relativa alla norma della serie rossa.

Cariocinesi: assenti.

Curve di maturazione: *rossa*: come il caso precedente;

Bianca: quasi normale, con modico abbassamento della fase mieloblastica

Nel *raffronto fra le due curve*: v. caso N. 2.

Nel *raffronto delle due curve con gli emocitoblasti*, essendo le prime fasi di entrambi le serie un po' ridotte, è il tachievolutismo eritropoietico che farebbe pensare che l'orientamento rosso degli e. c. b. sia più facile ad avverarsi.

Nei *raffronti con la periferia*, alla prevalente attività della serie rossa, corrisponde un deficit eritrocitario assoluto della periferia, mentre il deficit assoluto leucocitario della stessa entità non ha adeguato riscontro in deformazioni della curva di maturazione della serie bianca.

In sintesi, ad una netta prevalenza e tachievolutismo eritropoietici midollari con solo lievi alterazioni della leucogenesi, corrisponde alla periferia una modica anemia ed una modica neutropenia, senza un vero deficit relativo, che, se mai, sarebbe a sfavore dei neutrofili.

N. 5. R. Concetta. Diagnosi: Amebiasi, lambliasi, elmintiasi Malaria latente. Cistopielite colibacillare.

Valutazioni dei dati emometrici e mielopuntori.

Alla periferia: discreta ipoglobulia ipercromica.
Nel midollo: *rapporto eritro-leucogenetico*: normale.
Cariocinesi: assenti.
Curve di maturazione: *rossa*: quasi normale con leggerissimo difetto delle fasi basofile.
bianca: paranormale, per difetto della fase mieloblastica e per discreto aumento della fase mielocitaria.

Il raffronto fra le due curve, essendo entrambe quasi normali, non suggerisce alcuna considerazione che riguardi con sicurezza la prevalenza di una serie e la maniera di stabilirsi di essa.

Nei *raffronti con gli emocitoblasti*, solo dato indicante una eventuale deficienze midollare sarebbe l'abbassamento del tasso di dette cellule staminali.

Nei *raffronti con la periferia*, ai reperti quasi normali midollari della serie rossa e bianca corrispondono la discreta anemia e neutropenia della periferica. Un reperto molto evidente è dato dalla presenza di numerosi mielociti eosinofili, indicanti una turba di maturazione di detti elementi senza adeguato reperto periferico. Si direbbe che il midollo osseo è meno sensibile che di norma ai deficit assoluti degli elementi rossi e bianchi presi singolarmente, mentre vi sarebbe una certa corrispondenza fra il comportamento normale di entrambe le curve di maturazione da un lato e l'equilibrio eritro-neutrofilo periferico, pressochè conservato; la qualcosa potrebbe essere anche spiegata con una meglio conservata sensibilità per le situazioni di equilibrio fra gli elementi periferici delle due serie (v. caso N. 3).

In sintesi: produttività midollare apparentemente equilibrata e pressochè normoevolutiva, malgrado esistano alla periferia una ipoglobulia ipercromica ed una neutropenia, condizionanti un deficit neutrocitario soltanto modesto.

N. 6. L. Emma. Diagnosi: Amebiasi intestinale con stenosi rettale.

Valutazioni dei dati emometrici e mielopuntori.

Alla periferia: modica tendenza all'iperglobulia ipocromica.
Nel midollo: *rapporto eritro*: *leucogenetico* indicante una notevolissima prevalenza della serie bianca.
Cariocinesi: assenti.
Curve di maturazione: *Rossa*: spiccata deformazione per inversione delle estreme colonne della curva, avendosi percentuali alte di eritroblasti basofili, normale per gli eritroblasti policromatofili e bassa per gli ortocromatici. Il significato dell'abbassamento della fase ortocromatica non può essere spiegato con una rapida immissione in circolo, poichè manca alla periferia il reperto di normoblasti, mentre potrebbe essere dovuto ad una rapida maturazione dalla fase ortocromatica nucleata a quella normocitica. Ma tale ipotesi diventa inverosimile perchè con aumentata rapidità di maturazione ristretta al solo passaggio dalla fase ortocromatica a quella normocitica non si spiegherebbe l'aumento delle fasi eritroblastiche basofile, normale restando la percentuale della fase policromatofila. Più logico sembra ammettere una maturazione rallentata a tutte le tappe di maturazione, un bradievolutismo generale eritrogenetico non dissociato da un'iperplasia non differenziante delle fasi eritroblastiche basofile.

Bianca: decorso paranormale con leggera deviazione dell'inclinazione, avendosi abbassamento delle fasi mieloblastica e promielocitica e innalzamento di quelle mielocitica e metamielocitica. Il significato di tale comportamento della curva potrebbe essere ricercato in una accelerata maturazione.

Nel *raffronto fra le due curve*, oltre a constatare la prevalente iperattività teleplastica della leucogenesi si potrebbe pensare ad un'ondata generativa che per la serie rossa, bra-

dievolutiva, sia giunta alla fase policromatofila e per la serie bianca, tachievolutiva, sia giunta alle fasi mielocitica e metamielocitica.

Nel riferimento delle due curve *agli emocitoblasti*, l'aumento degli eritroblasti basofili farebbe ritenere più facile l'orientamento eritrogenetico, se l'aspetto complessivo ed antitetico delle due curve non rendesse più probabile l'incanalamento verso la neutrogenesi.

In raffronto alla periferia, al rallentamento della maturazione della serie rossa corrisponde l'assenza di anemia, ed anzi la tendenza all'iperglobulia, mentre all'iperattività leucogenetica corrisponde una neutropenia.

In sintesi ad un midollo osseo con rallentata maturazione eritrocitica e prevalente attività leucopoietica corrisponde un quadro periferico con lieve eccedenza assoluta eritrocitaria e lieve deficienza assoluta e spiccata deficienza relativa leucocitaria.

N. 7. C. Carmelina. Diagnosi: Amebiasi intestinale con risentimento appendicolare.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: discreta ipoglobulia ipercromica, lieve tendenza ad eccedere dei polimorfonucleati.

Nel midollo. Rapporto eritro-leucogenetico indicante una discreta prevalenza relativa alla norma della serie rossa.

Cariocinesi: assenti.

Curve di maturazione: entrambe paranormali con accentuazione della rapidità per modico difetto delle fasi più immature e discreto eccesso delle fasi meno immature. Tale accentuazione dell'inclinazione è alquanto maggiore nella serie rossa.

Il significato andrebbe ricercato in una maturazione alquanto accelerata di *entrambe le serie* più marcata a carico della serie rossa.

Anche il *riferimento delle due curve agli emocitoblasti*, il cui numero è leggermente in difetto, rende probabile tale accelerazione della maturazione fin dalle cellule generatrici di entrambe le serie.

In raffronto alla periferia, all'iperattività midollare di entrambe le serie corrisponde un'ipoglobulia ed una modica neutrocitosi, pure essendo apparentemente maggiore l'attività della serie rossa.

In sintesi, ad un midollo iperattivo in toto, ma con prevalenza e tachievolutismo eritrogenetici e con lieve tachievolutismo bianco corrispondono, alla periferia, una modica neutrocitosi ed una discreta ipoglobulia, condizionanti un sensibile deficit negativo eritrocitario.

N. 8. M. Margherita. Diagnosi: amebiasi intestinale.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: quasi normalità per quanto riguarda la serie rossa: a carico della serie bianca marcata leucopenia.

Nel midollo. Rapporto eritroleucogenetico indicante una prevalenza relativa alla norma della serie rossa.

Cariocinesi assenti.

Curve di maturazione: *Rossa*: paranormale per una inclinazione alterata leggermente nel senso di una maggiore rapidità per difetto delle fasi più giovani ed eccesso delle fasi più mature.

Bianca: anch'essa paranormale per le stesse caratteristiche della curva di maturazione rossa.

Nel confronto fra le due curve non si notano delle differenze nè qualitative nè quantitative, per cui l'interpretazione può essere unica ed ammettere un'accelerata maturazione di entrambe le serie.

Nel raffronto con la diminuita quota emocitoblastica, il reperto si accorda perfettamente con tale supposizione, estendendone la portata fino alle cellule staminali, con probabile esaurimento delle stesse.

Nel raffronto con la periferia, all'iperattività rossa corrisponde un tasso eritrocitario quasi normale, a quella bianca una neutropenia spiccata.

In sintesi: ad un midollo osseo in preda a una lieve prevalenza eritrogenetica e con evolutismo apparentemente accelerato ma uguale a carico di entrambe corrisponde una periferia con eritrociti normali e con neutropenia, implicanti un sensibile deficit neutrocitario.

N. 9. Maddalena Natala. Diagnosi: Amebiasi intestinale. Annessite sinistra.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: spiccata ipoglobulia ipercromica e leucopenia con rarissime forme mielocitiche in circolo.

Nel midollo: *rapporto eritroleucogenetico* pressochè normale, con dubbia tendenza a prevalere della serie eritrogenetica.

Cariocinesi: *assenti*.

Curve di maturazione: *Rossa*: la curva si presenta deformata per un eccesso di cellule della fase ortocromatica a spese di tutte le fasi precedenti, ma in misura maggiore di quella policromatofila.

Bianca: anch'essa deformata solo per una prevalenza della fase metamielocitaria a spese di tutte le precedenti, ma più delle fasi giovani.

Nel confronto fra le due curve, va tenuto che l'alterazione della curva rossa, con l'acme spostata è da ritenersi maggiore di quella bianca, ma che per la poca entità e per spettarle lo stesso significato di quella della serie bianca e cioè di un'accelerata maturazione, non le si può dare il valore di indicare una prevalenza dell'iperattività rossa.

In rapporto agli emocitoblasti il loro tasso relativamente basso consente l'estensione alle cellule staminali degli stessi processi che colpiscono le due serie differenziate.

Nei raffronti con la periferia, al tachievolutismo centrale delle due serie corrispondono anemia e neutropenia. È anche da notare che malgrado alla periferia esistano segni sicuri di aumentata immissione in circolo (I.N.: 0,14), l'acme della serie bianca si trova alla fase metamielocitica e con notevole distanza dalla percentuale abituale. Ciò è probabile avvenga perchè la rapidità di maturazione supererebbe sensibilmente l'abbassamento della soglia di immissione.

In sintesi: ad un midollo senza prevalenza di alcuna serie e tachievolutivo con equilibrio delle due serie corrisponde un quadro periferico composto da anemia e neutropenia pure quasi in equilibrio.

Se mai, appena accennata una prevalenza eritrogenetica al centro ed invece un prevalente deficit *leucocitario* alla periferia.

N. 10. Filandia Salvatore. Diagnosi: Epatite amebica colliquativa.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: ipoglobulia discreta e leucocitosi.

Nel midollo: *Rapporto eritro-leucogenetico* indicante una netta prevalenza della serie leucogenetica.

Cariocinesi: presenti nelle fasi promielocitarie.

Curve di maturazione: *Rossa*: normale nelle fasi basofile; la curva rimane deformata semplicemente per un giuoco di bilancia tra la fase prolicromatofila, più povera che di norma, e la fase ortocromatica, più ricca che di norma. L'acme tende così a spostarsi alla fase ortocromatica e, pur rimanendo nella fase policromatofila, è quivi più basso che di norma. Tale comportamento può avere le seguenti spiegazioni: o si tratta di un passaggio più rapido che normalmente oltre la fase policromatica, oppure di un ritardo di maturazione della fase ortocromatica nucleata, o a tutte le cause insieme.

Bianca: sensibile riduzione delle prime fasi ed aumento dell'acme che è spostato alla fase mielocitaria, che è notevolmente più ricca che di norma. L'abbassamento in corrispondenza della fase metamielocitaria potrebbe avere le due seguenti spiegazioni: o si tratta di un arresto temporaneo di un'ondata tachievolutiva alla fase mielocitica, cosa poco probabile già per il fatto che la percentuale della fase metamielocitica è soltanto poco inferiore a quella normale, oppure l'abbassamento è dovuto ad una aumentata sottrazione di metamielociti per essere immessi in circolo.

Raffrontando le due curve, si può convenire che esiste una iperattività della serie leucogenetica, convalidata dalla prevalente alterazione della sua curva ed anche dalla presenza di cariocinesi, e che l'andamento delle due curve sia l'esito di un medesimo processo, di cui lo stimolo generatore abbia in misura maggiore influito sulla bianca.

In raffronto agli emocitoblasti, la loro scarsità potrebbe stare in chiaro con una loro maggiore rapidità di maturazione, rivolta forse prevalentemente verso la serie predominante bianca.

Nei confronti con la periferia, all'assenza di un tachievolutismo di tutta la curva rossa corrisponde l'anemia di grado discreto, ed alla turbata leucogenesi (tachievolutismo, abbassamento della soglia per i metamielociti) corrisponde una neutrocitosi con aumento dei metamielociti.

In sintesi ad un midollo con evolutismo eritro- e leucogenetico lievemente perturbato e con esaltamento prevalente della leucogenesi corrisponde un quadro periferico con alta eccedenza neutrocitaria e con discreto deficit eritrocitario, che diventa altissimo in rapporto all'eccedenza neutrocitaria.

N. 11. Scifo Salvatore. Diagnosi: Amebiasi intestinale.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: marcata ipoglobulia ipercromica. Discreta leucopenia.

Nel midollo. Rapporto eritro-leucogenetico indicante una discreta prevalenza relativa della serie rossa.

Cariocinesi: assenti.

Curve di maturazione: *Rossa*: discreto aumento dell'acme policromatofilo a scapito di tutte le precedenti, mentre la fase ortocromatica si presenta con tasso normale. Il significato può ricercarsi in una ondata rigenerativa che al momento della sterno-puntura sia giunta alla fase policromatofila.

Bianca: Riduzione notevole delle fasi prometamielocitiche e notevole acme di quest'ultima.

Si può formulare l'ipotesi di una ondata di maturazione affrettata.

Nel confrontare le due curve, si riscontrano notevoli somiglianze nelle caratteristiche essenziali, in quanto entrambe presentano l'acme in sede normale, ma aumentato a spese delle fasi precedenti. Anche quantitativamente, l'aumento dell'acme è della stessa entità, onde non si può averne un criterio sulla prevalenza di una sull'altra serie.

Anche nel confronto con gli *emocitoblasti* si ricava l'impressione che lo stesso processo di maturazione affrettata li abbia ridotti.

Nei confronti con la periferia, al tachievolutismo ed alla leggera prevalenza relativa rossa corrisponde l'anemia marcata, al tachievolutismo bianco la discreta leucopenia.

In sintesi ad un midollo con una discreta prevalenza relativa rossa e con tachievolutismo di entrambe le serie corrisponde uno stato di notevole ipoglobulia ipercromica e di neutropenia quasi identiche per entità.

N. 12. Germanà Annunziata. Diagnosi: Colite amebica.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: anemia di alto grado, leucopenia e notevolissima piastrinopenia.

Nel midollo: *rapporto eritro-leucogenetico* indicante una netta prevalenza della serie leucopoietica.

Cariocinesi: nelle fasi eritropoietiche policromatofila e ortocromatica, ma in minor misura anche nella fase leucogenetica mielocitica.

Curve di maturazione: *Rossa*: aumento nettissimo della fase ortocromatica, a scapito di tutte le precedenti.

Bianca: notevole aumento della fase metamielocitica a scapito di tutte le precedenti.

Dal confronto delle due curve si deve giudicare un po' più alterata nel senso tachievolutivo la serie rossa, ma tale condizione non è di tanta entità da pesare nel giudizio di prevalenza di una sull'altra serie.

Per quanto *al tasso emocitoblastico*, la sua riduzione può riferirsi allo stesso processo tachievolutivo che ha ridotto le percentuali delle fasi meno mature.

Nei confronti della periferia, al tachievolutismo rosso del centro, corrisponde lo stato anemico, a quello bianco la leucopenia.

In sintesi ad un midollo con prevalenza bianca, è però con segni di tachievolutismo e di attività riproduttiva di entrambe le serie, corrisponde uno stato anemico e leucopenico marcato, ma con deficit neutrocitario discretamente maggiore.

Va notato che all'alto tasso metamielocitario del centro non ne corrisponde uno periferico.

N. 13. Bonanno Rosaria. Diagnosi: Amebiasi intestinale. Tbc. aperta.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: normale numero di globuli rossi, con modica ipocromia; discreta leucopenia.

Nel midollo: *rapporto eritro-leucogenetico* indicante nettissima prevalenza della serie leucogenetica.

Cariocinesi: assenti.

Curve di maturazione: *Rossa*: normalità per le fasi basofile; alterazione della curva per un bilanciamento tra le fasi policromatofila e ortocromatica, a tutto favore della prima. *Bianca*: acme massimo in corrispondenza della fase metamielocitaria e notevolmente più alto che di norma, a spese di tutte le fasi precedenti.

Il *confronto fra le due curve* permette di giudicare più alterata la leucogenesi, nel senso di un ritmo più rapido nella maturazione.

Nei riguardi del *tasso basso degli emocitoblasti*, si potrebbe pensare che sia dovuto al processo che ha ridotto le percentuali delle prime fasi della serie bianca soltanto, verso la quale, perciò, gli emocitoblasti tenderebbero precipuamente.

Nei confronti con la periferia, all'eritrogenesi soltanto parzialmente alterata corrisponde assenza di anemia ed al tachievolutismo leucogenetico neutropenia marcata. Inoltre l'alto acme metamielocitico del centro non trova un adeguato aumento dei neutrofili a bastoncino della periferia.

In sintesi, ad un midollo con prevalenza leucogenetica e tachievolutismo bianco corrisponde una neutropenia.

N. 14. Russo Giuseppa. Diagnosi: Colite ed epatite amebiche croniche con anemia perniciosiforme.

VALUTAZIONI DEI DATI EMOMETRICI E MIELOPUNTORI.

Alla periferia: modica ipoglobulia.

Nel midollo: *Rapporto eritro-leucogenetico* indicante prevalenza discreta della serie rossa.

Cariocinesi: assenti.

Curve di maturazione: *Rossa*: modiche alterazioni nel rapporto vicendevole tra la fase policromatofila e quella ortocromatica. Normale per tutto il resto.

Bianca: acme notevolmente più alto che di norma in corrispondenza dei metamielociti.

Nel confronto fra le due curve, si riesce a riconoscere più alterata nel senso tachievolutivo quella della serie bianca.

Nei riguardi degli emocitoblasti, il loro tasso forse sopranormale, essendo la curva rossa quasi normale, si potrebbe pensare che il loro orientamento verso la serie bianca non avvenga regolarmente, ma ad ondate, sì da permettere la riduzione delle prime fasi leucogenetiche e l'accumulo di emocitoblasti.

Nei raffronti con la periferia, alla soltanto lieve tendenza alla prevalenza eritrogenetica corrisponde la discreta anemia, mentre al tachievolutismo bianco corrisponde una sensibile neutropenia. Va inoltre notato che all'alto tasso metamielocitario midollare corrisponde un indice nucleare periferico pure alto (0,10).

In sintesi, ad un midollo con lieve prevalenza eritrogenetica e tachievolutismo bianco corrisponde uno stato anemico, ed una neutropenia con sensibile deficit assoluto e relativo neutrocitario.

Riassumiamo ora cumulativamente quanto riguarda il rapporto eritro-leucogenetico, le cariocinesi, gli aspetti delle curve di maturazione, il raffronto delle due curve fra di loro, con gli emocitoblasti e con la periferia ed il quadro sintetico di equilibrio ematomidollare, onde vedere se in base a tali dati ed a loro particolari combinazioni sia possibile assurgere a qualche visione più profonda delle condizioni create dall'amebiasi all'emolitopoiesi:

1) Il rapporto eritro:leucogenetico rivelò in 7 casi prevalenza sicura ed in 2 casi prevalenza dubbia dell'eritrogenesi sulla leucogenesi, in 1 caso parità fra le due serie ed in 4 casi prevalenza della leucogenesi sull'eritrogenesi.

2) Le cariocinesi furono riscontrate assenti in 11 casi, e presenti negli altri 3 (1 volta a carico della sola serie rossa, 1 della sola serie bianca ed 1 di entrambe, ma più della rossa).

3) Gli aspetti della curva eritrogenetica riscontrati furono in 9 casi quello della curva con acme situato normalmente alla fase policromatica; negli altri sei casi quello della curva con acme spostato alla fase ortocromatica e per lo più anche più alto dell'acme normale e perciò con notevovle riduzione di tutte le fasi precedenti.

Gli aspetti della curva leucogenetica furono: in 7 casi quello caratterizzato dall'aumento dell'acme situato normalmente alla fase metamielocitica a spese di tutte le fasi precedenti; in 4 casi quello contraddistinto dall'aumento delle percentuali della fase mielocitica e metamielocitica a spese delle sole due fasi precedenti; e negli altri 3 casi quello dato dallo spostamento dell'acme dalla fase metamielocitica a quella mielocitica, a spese quasi sempre di tutte le altre fasi ed una volta maggiormente di quella metamielocitica.

In generale, alla deformazione della curva che consegue al sopraelevarsi dell'acme, — situato normalmente o spostato, — a spese delle fasi precedenti si può dare il significato prevalente di una tendenza tachievolutiva che superi, o che talvolta anche esaurisca, la capacità riproduttiva delle cellule meno mature di una determinata serie (Pontoni). Di interpretazione non sempre sicura ed esauriente sono: gli spostamenti dell'acme, di cui alcuni, spostati verso l'estremità più matura, sono dati da una abnorme spinta teleevolutiva, ma su altri dei quali ritorniamo anche più sotto, parlando dei rapporti con la periferia; e così le alterazioni parziali della curva, nei nostri casi sempre nell'ultimo tratto della curva, che per lo più sono dovute a turbe nella maturazione oltre una sola determinata fase.

4) Il raffronto delle due curve fra di loro, sempre delicato in quanto implica l'accostamento valutativo di dati qualitativi (spostamento dell'acme) e quantitativi (variazioni dell'altezza dell'acme), rivelò 7 volte prevalente alterazione della serie rossa, 4 volte uguale compromissione e 3 volte prevalente alterazione della serie bianca.

5) Il confrontare i dati componenti le curve con quelli degli emocitoblasti fece riconoscere che la frequentissima riduzione di questi, — normali in 1 solo caso! — trovava quasi sempre riscontro nella riduzione pure delle fasi meno mature delle due o almeno di una delle due serie differenziate.

6) Il raffronto delle singole curve genetiche midollari con lo stato nu-

merico degli elementi terminali maturi o quasi maturi, delle rispettive serie alla periferia portò a stabilire le seguenti situazioni e loro frequenza.

Per la serie rossa, in 7 casi si ebbero curve del tipo tachievolutivo, per lo più (5 casi) con spostamento dell'acme alla fase ortocromatica, ed alla periferia invece uno stato più o meno marcato di anemia; in 2 casi, curve del tipo tachievolutivo, senza anemia; in 2 casi curve normali o alterate soltanto nel giuoco delle due fasi terminali, ed anemia; in 1 caso una curva alterata nel giuoco delle due fasi terminali e non anemia; in 1 caso una curva con una certa deformazione a gibbo dovuta ad aumento delle fasi intermedie a spese delle estreme e particolarmente dell'ortocromatica, (tendenza ipoteleplastica) ed iperglobulia; in 1 caso, infine, la curva eritrogenetica fu semplicemente paranormale ed alla periferia si aveva anemia.

Per la serie bianca, in 11 casi si ebbero curve genetiche midollari riflettenti vari gradi di tachievolutismo, — ed un 1 caso anche con aumento delle cariocinesi, — e neutropenia più o meno marcata alla periferia; in 3 casi curve del tipo tachievolutivo e neutrocitosi.

7) Il quadro sintetico dell'equilibrio ematomidollare, nel quale si compendiano da un lato i segni dell'attività midollare (prevalenza di una serie, tachi o bradievolutismo, cariocinesi) e dall'altra lo stato ematologico periferico (emometria, deficit assoluto e relativo delle serie), rivela con grande costanza un contrasto tra l'attività del midollo, quasi sempre alterata parzialmente o totalmente nel senso dello esaltamento e lo stato ematologico della periferia, con grande frequenza deficitaria totale o parziale.

Tale contrasto è per lo più totale, riguarda cioè entrambe le serie, ed allora può essere proporzionale (p. e., grande iperattività rossa centrale con grande anemia e minore iperattività bianca con modica neutropenia), o meno (grande iperattività rossa senza quasi anemia e minore iperattività bianca con grande neutropenia); oppure il contrasto può essere soltanto parziale, avendosi corrispondenza per una serie e contrasto per l'altra (iperattività rossa, p. e. con anemia ed iperattività bianca con leucocitosi).

Il contrasto totale s'è verificato nei nostri casi 11 volte, fra cui 9 volte per iperattività midollare e deficit periferico di entrambe le serie, una volta per normo-attività centrale e deficit periferico di entrambe le serie, ed una volta per iperattività teleevolutiva rossa centrale con iperglobulia periferica e viceversa per iperattività leucogenetica centrale con leucopenia periferica.

Il contrasto fu parziale negli altri 4 casi, ove riguardò tutte e tre le volte soltanto una lieve iperattività eritrogenetica centrale con modico deficit eritrocitario periferico.

Di alcuni altri fatti che ci sembrano atti a meglio lumeggiare l'importanza del fattore soglia midollare (il comportamento dei metamielociti p. e.), non ci sembra ancora di trattare una visione d'insieme, per lo scarso numero di casi attinenti.

Conclusioni generali

Lo studio ematologico, emometrico e sternopuntorio, rivolto a riconoscere le condizioni nelle quali l'amebiasi pone gli organi emopoietici ed il sangue circolante dei soggetti affetti, ci porta ad una grande copia di cono-

scenze che permettono di conferire notevole importanza emopatogenetica al protozoo ed anche di prospettarci qualche giudizio su alcune probabili parziali modalità di azione del complesso meccanismo emopatogenetico.

L'attenta disamina dei soli dati desunti dall'esame emometrico periferico ci fa vedere come l'esistenza dell'infezione amebica porti frequentemente a manifestazioni che, se si dovessero direttamente ed integralmente riferire ai soli organi emopoietici, sarebbero più spesso di deficente funzionalità citoproduttiva midollare, nel senso di una tendenza all'ipoplasia totale, ed invece di eccedente funzionalità citoproduttiva linfoistiocitaria.

Più compromessa sarebbe da un lato la capacità eritrogenetica del midollo, pur soffrendone anche i neutrofili e le piastrine, mentre dall'altro lato i tessuti istiocitari rileverebbero una lieve eccedenza funzionale monocitogena su quella linfocitogena già eccedente di per sè.

Questa situazione anormale ideale, ricostruita su una non scarsa statistica di amebiasici, ha subito un'ulteriore conferma, in quanto alla sua genesi, dai risultati dell'esame dello sternopuntato e della loro opposizione raffrontativa con quelli della periferia degli stessi soggetti.

Infatti la rarità di dati assolutamente normali riguardanti il rapporto eritroleucogenetico e l'aspetto delle curve di maturazione possono ben chiamarsi a dimostrazione della frequenza con la quale il midollo viene tratto in consofferenza dall'esistente infezione amebica.

Ecco però, che, non appena cerchiamo di approfondire, in base ai nostri dati, quale equilibrio fisiopatologico esista fra parenchina midollare, giudicato morfologicamente soltanto, e sangue circolante, saltano subito ai nostri occhi alcuni fatti che sembrano fra di loro contrastanti, e che, invece, crediamo si debbano equamente interpretare, onde comprenderne il significato univoco.

In primo luogo, ai reperti deficitari in genere ed eritrocitarii in ispecie della periferia si contrappongono rapporti eritro-leucogenetici che più spesso sono in prevalenza eritrogenetica e curve di maturazione del tipo tachievolutivo le quali più di frequente sono più marcatamente tachievolutive a carico della serie rossa. A rigore, tali segni vanno valutati nel senso di un'iperattività tachievolutiva midollare, nella quale più frequentemente si stabilisce una prevalenza eritrogenetica.

In secondo luogo, però, la rarità di processi cariocinetici che, per di più, quando si riscontrarono, trovavano quasi sempre una causa contingente (emorragie, processi suppurativi), ed il tasso quasi sempre ridotto degli emocitoblasti contrastano a prima vista con i dati sui quali si basa il nostro giudizio di prevalente attività di una serie di tachievolutismo. Certamente essi sono sufficienti per lo meno a negare una grande iperattività citoproduttiva, o per lo meno le tolgono una caratteristica rigenerativa che le si volesse attribuire.

Nel prospettarci la soluzione di questi apparenti contrasti, ci occorre tener presente che l'infezione amebica svolga la sua azione sugli elementi del sangue tanto alla periferia quanto al centro produttore, e che alterazioni, una volta stabilite che si siano al centro o alla periferia, possano a lor volta farsi risentire alla periferia, rispettivamente al centro.

Queste ultime vicendevoli ripercussioni sono molto importanti per inten-

dere i dati in apparente contrasto tra periferia e midollo. E se siamo propensi ad ammettere che da alterazioni citoproduttrici midollari dipendono alterazioni dello stato ematologico periferico, è però logico si accetti anche la opposta influenza che si parte da una condizione stabilitasi alla periferia ed agisce sul midollo. Tale influenza può svolgersi oltre che per l'azione stimolante od alterante dai prodotti di uno sfacelo abnorme e del ricambio normale degli elementi circolanti, che ha il suo esponente nella composizione plasmatica, anche per quella che consegue a modificazioni nella composizione morfologica, e perciò nel compenso plasmotico morfologico, del sangue circolante, i contatti del quale col parenchima midollare è da supporre avvengano attraverso una barriera funzionale emato-midollare. S'intende quest'azione come un fattore di un equilibrio biologico, che tende a risostituirsi quando una sua componente si sia modificata.

In questa concezione potremmo trovare una chiave della iperattività midollare in contrasto con i reperti deficitari sia assoluti delle singole serie sia relativi fra le due serie.

Nella nostra casistica, non sono molti i casi nei quali si possa pensare che una sensibilità midollare, — ci si consenta di usare tale termine per indicare la prontezza a modificare lo stato funzionale per adeguati stimoli — alla sola modificazione della composizione ematica morfologica abbia giuocato una parte rilevante. Un giudizio in merito crediamo si possa abbozzare, se non proprio fondare con sicurezza, in base alla conoscenza del deficit relativo fra gli elementi circolanti delle due serie ed al suo raffronto con l'intensità produttiva delle due serie al centro.

Finchè i reperti midollari di attività delle singole serie sono corrispondenti direttamente e proporzionalmente ai deficit rispettivi assoluti periferici non si può, naturalmente, ritenere dimostrata l'esistenza di una sensibilità midollare alle modificazioni del quadro totale periferico, la quale invece potrebbe essere prospettata quando l'attività midollare si dimostri proporzionata soltanto all'entità di un deficit relativo di una determinata serie, eventualmente in contrasto con deficit assoluti di quella e dell'altra serie.

Situazioni consimili si sarebbero verificate: nel caso 3, ove si nota iperattività midollare eritrogenetica pur senza anemia, ma con notevole deficit eritrocitico relativo alla iperleucocitosi; nel caso 5, ove, pur avendosi deficit assoluti notevoli per entrambe le serie, ma un soltanto lieve deficit relativo neutrocitario, mancano segni di un'adeguata iperattività midollare; nel caso 6, ove si ha un notevole deficit relativo neutrocitario dovuto in buona parte all'iperglobulia ed un midollo in grande prevalenza leucogenetica.

Quale cofattore genetico di ogni equilibrio ematomidollare che riguardi sia le singole serie in sè che i loro valori relativi, è concessa la funzione di soglia del midollo, che dobbiamo concepire come moderante o facilitante l'emissione di elementi morfologici, oltre, che forse, di prodotti del ricambio o della prestazione plasmogena midollare.

Troppo pochi sono i casi in cui abbiamo potuto, collo studio dei valori riguardanti elementi che facciano parte delle curve genetiche da un lato e del sangue circolante dall'altro (metamielociti, p. e.), stabilire modificazioni sogliari della loro emissione, non più direttamente controllabile, trovandola, o innalzata o abbassata.

La rarità di reperti, entro l'ambito morfologico da noi osservato, che facciano pensare a turbamenti della funzionalità citoproduttrice midollare da particolare sensibilità per la composizione globale del sangue, o che ci permettano di constatare una turbata funzione soglia del midollo ci orienta a riconoscere a detti due fattori un'importanza non predominante nel determinare la tendenza generale al contrasto ematomidollare su descritto.

Tale nostro giudizio ci appare anche più giusto, quando passiamo ad integrare l'interpretazione degli equilibri ematomidollari osservati ricorrendo all'azione che l'infezione amebica è capace di svolgere sugli elementi circolanti e con ogni verosomiglianza anche sul midollo.

Basta infatti pensare alle lesioni ulceronecrotiche che l'entamoeba produce nella parete intestinale ed a tutte le conseguenze locali (emorragie, infiltrazioni leucocitarie), per comprendere che il patrimonio leucocitario ed eritrocitario va soggetto ad un continuo logorio, che, in sè non sempre cospicuo, non può però fare a meno, per la sua durata, di pesare sull'economia emopoietica. Per la legge dell'equilibrio biologico, è da attendersi che il midollo tenti di cancellare il deficit così stabilitosi e che inizialmente le modificazioni citoproduttrici siano corrispondenti, o magari eccedenti oltre la bisogna. A lungo andare, però, per la cronicità dello stato, la corrispondenza midollare si farebbe meno sufficente, sì da aversi deficit di elementi circolanti di tutte le serie midollari.

Di condizioni siffatte si hanno analogie in altre parassitosi, quali p. e. la malaria, e un simile ragionamento non trova in noi particolari difficoltà.

Di simili condizioni testimonierebbero i vari e più frequenti stati anemici e quelli più rari neutropenici alla periferia, e la più frequente prevalenza eritrogenetica e la tendenza generale tachievolutiva (segni di iperattività) coesistenti con la rarità delle cariocinesi e la scarsità degli emocitoblasti (segni di esaurimento) al centro.

Conviene, però, riflettere anche se possibili azioni dirette dell'infezione amebica sul midollo osseo non facilitino a loro volta lo stabilirsi di detto particolare stato funzionale del parenchima midollare. E dovremmo dire che argomenti di probabilità in tal caso non mancherebbero. Intanto si tratta di infezione parassitaria cronica che implica una tossicosi mista, derivante dal biochimismo dell'entamoeba e da quello dei germi che si virulentano all'altezza delle lesioni da amebe, e noi sappiamo quanto sia frequente che tossicosi croniche portino a disfunzioni midollari per lo più deficitarie. Si aggiunga che l'entamoeba alterando sensibilmente la funzionalità gastrointestinale, non è difficile che vi venga, se non proprio nè frequentemente a vera inutilizzazione dei principî antianemici in senso stretto, per lo meno a carenza multipla di vitamine e di materiale plastico utile alla costruzione di elementi formati del sangue. È probabile però che, nella maggioranza dei casi tale carenza si stabilisca con quella periodicità e reversibilità che caratterizza tutto l'andamento clinico delle varie forme di amebiasi.

E ciò potrebbe contribuire a spiegare l'aspetto di maturazione ad ondate da noi in vari casi osservati, e naturalmente anche l'aspetto tachievolutivo delle curve con scarsità di emocitoblasti, in quanto il materiale costruttivo disponibile sarebbe sufficiente a portare a maturazione appena alcune generazioni cellulari più dinamiche e perciò meglio dotate di capacità captatrice

di prodotti plastici, mentre quelle meno vitali difetterebbero di pabulum e di vis riproduttiva, residuandone una corrispondente penuria di elementi.

Riassumiamo, quindi, l'opinione che ci siamo fatta sulla genesi dei frequenti reperti deficitari degli elementi midollari circolanti e delle curve di maturazione a tipo tachievolutivo, ma con assenza di cariocinesi e scarsità di emocitoblasti nello sternopuntato di amebiasici, nell'ammissione di uno squilibrio emato-midollare da aumentata distruzione periferica di eritrociti e neutrofili e da attività riequilibrante midollare aumentata a lungo andare inadeguata allo scopo ed impedita per di più da azioni tossiche dirette sul midollo e da sofferenze periodiche carenziali.

Si tratta cioè di una tendenza alla ipoplasia totale midollare a caratteri astenici ed eccito-evolutivi nello stesso tempo, la quale è, tuttavia, entro ampii limiti reversibili, come lo dimostra il comportamento del quadro ematologico di tanti amebiasici sottoposti a cure adeguate.

In opposizione alla deficienza delle prestazioni midollari si profila con discreta nettezza e frequenza una tendenza all'iperplasia linfomonocitaria.

RIASSUNTO.

Esposizione, elaborazione statistica e commento dei dati emometrici concernenti 61 e dei dati emometrici e sternopuntori di 14 amebiasici. Apparenti contrasti fra reperti periferici e sternali e fra dettagli sternali vengono assommati, quali componenti, in uno squilibrio ematomidollare, per lo più reversibile, causato dall'infezione amebica (ipoplasia totale midollare a caratteri ad un tempo astenici ed eccito-evolutivi da aumentata, cronica perdita di eritrociti e neutrofili e da simultanea sofferenza tossica e carenziale del midollo).

BIBLIOGRAFIA.

BILLET. *Eosinophilie dans la dysenterie amibienne.* C. r. soc. biol., 20 maggio 1903.

MATHIS. *Du taux des eosinophiles dans la dysenterie amibienne.* Bull. soc. méd. chir. de l'Indochine, 11-1911.

ID. *Diminuition du taux des éosinophiles dans l'hépatite suppuré amibienne.* Bull. soc. méd. chir. dell'Indochine, 11-1911.

E. J. D'AMATO. *Ematologia della epatite amebica suppurata.* La Semaña Medica, Buenos Ayres, 1925, n. 46.

IUSPA V. *L'amebiasi.* Catania, P.I.A., 1921.

BACCHELLI GIULIO. *Reperto ematologico nell'amebiasi.* Folia chimica, clinica et microscopica, fasc. I, 1927.

CAPINCEFF NIC. *Cistite amebica* Biologia Medica, n. 4, vol. X, aprile 1934.

CASTELLOTTI F. *Amebiasi con sindrome perniciosiforme.* Biochimica e Terapia sperimentale annata XVI, fasc. VI, 1929.

IZAR. *Sindrome di anemia perniciosiforme in amebiasi cronica.* La Riforma Medica, V, 17-25 aprile 1927, pag. 385.

ID. *Ematologia dell'amebiasi.* Ibid., n. 39, 24 sett. 1928, pag. 1237.

SORGE. Policl., Sez. Pratica, n. 10, 1928.

IZAR. *L'Amebiasi.* XXXVIII Congresso della Società Italiana di Medicina Interna.

PONTONI. *Sull'ipercromia e sull'anemia ipercromica nell'Amebiasi.* Atti del II Congresso di Malattie Coloniali, Napoli, 1934.

ID. *Su alcuni rapporti citologici ricavati dal mielogramma.* Haematologica, vol. XVII, fasc. IX, 1936.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Settembre 1937 - XV Num. 9

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

R. Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

Trichomoniasi intestinale a sindrome d'enterocolite muco-membranosa.

Dott. P. De Muro, docente.

L'enterocolite muco-membranosa, rappresenta — come è noto — una forma attenuata della colite cronica. Secondo qualche Autore molti di questi enterocolitici sarebbero degli individui predisposti, magri, ptosici, neurastenici; in altri l'ereditarietà costituirebbe la causa prima di questa malattia: per lo più si tratterebbe di individui nati da genitori gottosi o litiasici. Non è improbabile che la costituzione e l'ereditarietà abbiano un certo peso sull'eziologia di questa forma morbosa; è noto però che questi due fattori non possono costituire mai tutta l'eziologia di una qualunque malattia. Affinchè questa si determini occorre un « *quid* ». In che cosa consiste questo « quid » per l'enterocolite muco-membranosa? Tralasciando le forme secondarie a carcinoma del colon (Hurst) ad appendiciti (Trémolières e Caussade), a visceroptosi (Roux), a rinofaringiti (Triboulet) e ad affezioni della sfera genitale femminile, forme che, invero, non sono molto frequenti, noi troviamo una rigogliosa fioritura di teorie sulla eziopatogenesi di questa malattia. Robin crede che l'ipercloridria rappresenti la causa principale dell'enterocolite muco-membranosa. Sarebbe il bolo alimentare iperacido, secondo l'A. francese, che irriterebbe la mucosa intestinale. Bisogna però tener presente che questi enterocolitici sono, per lo più, ipochilici. Su 12 casi da noi studiati trovammo in 8 ipocloridria, in 3 normocloridria e, soltanto in un caso, i valori di acidità erano superiori alla norma. Fra le altre teorie ricordiamo quella di Gaston Lyon sull'entero-nevrosi simpatica, quella di Dubois sulla psico-nevrosi, di Trémolières sull'ipotiroidismo, di Chiray sulla diatesi neuro-artritica e quella di Clénard sull'insufficienza epatica. Potain, Germain Sée

e Mathieu considerano questa malattia come una esagerata reazione dell'intestino alla stipsi. Che queste varie teorie possano avere una certa importanza sul meccanismo eziopatogenetico di alcune forme di enterocolite muco-membranosa è fuori di dubbio. Ricerche sperimentali lo hanno anche dimostrato. Hallion e Bernard ottennero negli animali da laboratorio delle feci muco-membranose irritando il gran simpatico addominale, Roger il pneumogastrico, Trémolières ebbe gli stessi risultati facendo ingerire nocciuoli di ciliegia o perline di vetro, Roger con iniezioni endovenose di culture di colibacillo, Goujet con iniezioni di urina e Trémolières con iniezioni di urati ed ossalati. Quest'ultima esperienza serve di conferma all'osservazione di Combe e Teissier, i quali notarono nelle feci di certi enterocolitici, al momento della crisi enteralgica, una eccessiva eliminazione di urati e ossalati.

Secondo Paucet e Gaehlinger l'enterecolite muco-membranosa avrebbe perduto ogni importanza dacchè è cessata la mania dei clisteri. È noto che i clisteri fatti a pressione alta e con grande quantità di liquido possono provocare degli spasmi dolorosi e secrezione di muco. I fenomeni osmotici che portano un'esagerato scambio idrominerale tra il liquido di lavaggio e la mucosa intestinale riescono, dopo un certo tempo, ad alterare le cellule epiteliali, dando luogo, per lo più, ad una colite catarrale, o endocolite che dir si voglia e, solo di rado, ad una enterocolite muco-membranosa. Che ciò sia conforme alla realtà lo dimostrano i nostri 12 enterocolitici, la cui anamnesi non solo era completamente muta per quanto riguarda l'uso smoderato dei clisteri, ma non vi era nemmeno un accenno ad un « petit clystére insinuatif » per dirla con Molière.

È evidente che il punto di partenza dell'enterocolite muco-membranosa è lontano dall'essere univoco: le ricerche di laboratorio e la clinica stessa giustificano la maggior parte di queste teorie di cui abbiamo precedentemente parlato. Però non ostante questa concezione ampia, ecclettica direi quasi, in certi enterocolitici il meccanismo eziopatogenetico resta oscuro.

In questi casi altri due fattori, l'allergico ed il parassitario entrano in giuoco. È noto la rassomiglianza che intercorre tra l'asma bronchiale e l'enterocolite muco-membranosa. Oltre il fattore ereditario che ha in queste due malattie un certo peso noi troviamo altri punti di contatto: lo spasmo muscolare (broncospasmo ed enterospasmo) e l'ipersecrezione, la quale, sia nell'asma bronchiale pura, che nell'enterocolite muco-membranosa segna la fine, direi quasi, delle sofferenze dei malati. Lo sputo perlaceo degli asmatici contiene — com'è noto — oltre i cristalli di Charcot-Leyden e le cellule a granulazione eosinofila, anche le spirali di Curschmann, che non sono altro che formazioni filamentose di muco escrete dai piccoli bronchi e attorcigliate a spirale dalla corrente aerea. Anche le pseudomembrane sono costituite da muco coagulato. Roger ha dimostrato l'esistenza nella mucosa intestinale di un fermento (mucinasi), capace di coagulare la mucina in circa 10 ore. L'analogia fra l'enterocolite muco-membranosa e l'asma bronchiale si nota anche nella loro eziologia. Howkins ed Hurst hanno descritto dei casi nei quali sia prima dell'accesso asmatico che contemporaneamente ad esso si avevano crisi enteralgiche ed emissioni di muco-membrane. Anche noi, l'anno scorso, ne abbiamo osservato un caso. Si trattava di un uomo di 30 anni, il quale, ogni qual volta leggeva dei vecchi libri ingialliti dal tempo, veniva colto da accessi di asma bronchiale e crisi enteralgiche con emissioni di muco-membranose. È probabile (non ci fu possibile praticare le cutireazioni)

che lo stesso allergene, probabilmente delle muffe, costituisse la causa di queste due sindrome morbose. L'apparato digerente si comporta da questo punto di vista come qualsiasi altro organo o sistema, seguendo le leggi generali delle manifestazioni allergiche.

In altri casi di enterocolite muco-membranosa l'elemento parassita costituisce la causa principale della malattia. Che ciò sia aderente alla realtà lo dimostra il fatto che questi entero-pazienti guariscono subito dopo l'eliminazione del parassita. « L'entérocolite muco-membraneuse — scrive Labbé, dans bien de cas, n'est que la traduction d'un parasitisme ancien ce qui explique fort bien les poussées evolutives suivant lesquelles elle procède ». Subito dopo la grande guerra, autori francesi descrissero parecchi casi di amebiasi a sindrome d'enterocolite muco-membranosa. Anche il tricocefalo, secondo Labbè, avrebbe in certi casi lo stesso effetto. Per quanto riguarda i flagellati, Izar, già nel 1921, studiò a Catania 4 casi di giardiasi a sindrome di enterocolite muco-membranosa nei quali la malattia — trascrivo le sue parole — venne a guarigione con la scomparsa del parassita. Noi abbiamo avuto occasione di studiare in circa 3 anni 12 casi di tricomoniasi intestinale a sindrome d'enterocolite muco-membranosa. Prima di esporre i dati delle nostre ricerche ci sembra opportuno accennare alle opinioni dei vari autori sul potere patogeno del *Trichomonas hominis*. È patogeno questo flagellato? Certamente. Non ci sembra azzardato sostenere che questo parassita esercita talora un potere patogeno simile a quello dell'*Entamoeba histolytica*. Quali sono i fatti sui quali si basa questa nostra affermazione? In primo luogo un carattere biologico. Il *Trichomonas hominis* fagocita i globuli rossi come hanno osservato Haughwout, De Leon, Kessel, Reichenow, Sandon, Brumpt, Le Noir e Deschiens, Simic, Hegner e De Muro. È noto che per distinguere un'ameba patogena da una saprofita basta la presenza di eritrociti nei vacuoli alimentari. Un'ameba che fagocita globuli rossi — scrive Wenyon — è un'ameba patogena (*Entamoeba histolytica*). Ora se questa proprietà biologica è valida per un'ameba, perchè non può esserlo per un flagellato? A convalida della patogenecità del *Trichomonas hominis*, esponiamo sommariamente tre ordini di fatti: clinici, anatomo-patologici e sperimentali.

1) *Argomenti clinici.*

Prima della grande guerra si era visto che in certi casi di dissenteria l'unico reperto era dato dalla presenza di trichomonadi nelle feci. Si pensò, in principio, ad una semplice coincidenza. Moltiplicandosi però le osservazioni Terry e qualche altro autore vennero alla conclusione, dopo accurate ricerche, che il *Trichomonas hominis* doveva considerarsi come agente eziologico di certe enteropatie. Fu quest'ultimo autore che nel 1905 riportò due casi di diarrea cronica da *Trichomonas*. Nel 1907 Chassin pubblicò nel « Caducèe » due casi di dissenteria cronica nei quali il solo reperto positivo era dato dalla presenza di numerosi trichomonadi nelle feci. Si trattava di due vecchi coloniali che, ad intervalli più o meno lunghi, presentavano 5-15 scariche al giorno, spesso involontarie. Le feci erano liquide muco-sanguinolente.

Un anno dopo Freund nella Clinica di Detroit ne osservò 10 casi. Altri casi furono studiati da Bohne e Prowazek quasi contemporaneamente all'autore francese.

Brumpt nel 1912 riportò un caso di colite cronica in un medico coloniale che presentava scariche liquide, mucosanguinolente, ricche di trichomonadi, alcuni dei quali avevano anche fagocitato dei globuli rossi. Furono negative

le ricerche per i comuni agenti dissenterigeni. Dietro cure appropriate i trichomonadi scomparvero e il paziente guarì completamente.

Nello stesso anno Smithies osservò nella clinica Mayo due casi di grave dispepsia. All'esame del succo gastrico furono trovati numerosi trichomonadi che, a detta dell'autore, scomparvero in seguito a somministrazione di timolo.

Nel 1913 Mello Leitao pubblicò un interessante lavoro sulla dissenteria dei bambini. Su 54 casi caduti sotto la sua osservazione, 32 dovevano considerarsi come forme da flagellati, e precisamente 9 da *Trichomonas*, 3 da *Giardia* e 20 forme miste. Non appena si riuscì a liberare l'intestino da questi parassiti i disturbi dissenterici scomparvero. Secondo questo autore la dissenteria da flagellati è la forma più comune nei bambini, specie sotto i 5 anni.

Risale a questo periodo anche lo studio di Escomel su 152 casi di dissenteria osservati ad Arequipa (Perù). In questi casi le ricerche di laboratorio diedero soltanto trichomonadi nelle feci; negativi furono gli esami batteriologici, sierologici e parassitologici per gli altri agenti dissenterigeni.

Casi simili vennero osservati nel 1916 da Rigaldoni e Berta nell'Uruguay, da Zuloaga e Villa-Alvarez in Columbia, da Ayala nel Venezuela, da Loizaga nel Cile, da Paranhos nel Brasile. Nel 1917 Vaccarezza a Buenos Aires raccolse 5 casi di colorectite dissenteriforme da *Trichomonas* ad andamento grave. In un caso si ebbe l'esito letale per perforazione intestinale. Casi di dissenteria da *Trichomonas* furono osservati ancora da Sangiorgi in Albania, da Brau in Cocincina, da Noc alla Martinica, da Prowazek a Samoa e nelle Isole Marianna, da Cicchitto in Somalia, da De Muro in Italia, da Levy e Prentiss negli Stati Uniti, da Khalid in Egitto, da Perekropoff in Russia, da Chatteriee in India.

Le Noir e Deschiens comunicarono nel 1924 alla Società di Gastroenterologia di Parigi 10 casi di colite cronica. In 2 casi l'esame delle feci fu positivo per il *Trichomonas* e l'*Entamoeba histolytica*, in altri 2 per il *Trichomonas* e la *Giardia intestinalis*. Gli altri 6 casi erano trichomoniasi pura.

« In questi ultimi casi — scrivono gli autori francesi — abbiamo notato una colite cronica con diarrea remittente o costante (4-10 scariche al giorno), delle coliche generalmente localizzate a livello del sigmacolon, una corda colica sinistra, dimagramento, non febbre.

L'esame coprologico rilevava feci molli e liquide, di tipo putrefattivo con muco e « amas mucoides ». Nelle strie di muco e nella parte liquida pullulavano i flagellati... In un nostro malato, durante una « poussée » diarroica dissenteriforme sopravvenuta nello stato di colite cronica, abbiamo notato la presenza di trichomonadi che avevano fagocitato globuli rossi ».

Ottimi risultati diede in questi pazienti la cura di Escomel.

Nel 1927 Hill (Claire Mc Dowell) e Hill (Rolla B.) su 125 bambini sofferenti di disturbi intestinali trovarono nel 10,9 % il *Trichomonas*.

Casi di enteropatia infantile da *Trichomonas* sono stati recentemente descritti da Gourevitsch.

In questi ultimi anni Mazza ha osservato un caso di appendicite di *Trichomonas*, Whittingham un ittero catarrale.

Qualche volta il *Trichomonas* invade le vie urinarie determinando processi infiammatori non molto gravi. Riba e Perry (1929) hanno descritto due casi di prostato-vescicolite da *Trichomonas*, Lewis, Bransford e Grayson (1928) riportarono un caso di pielonefrite da *Trichomonas*, Amoia (1932) studiò un caso di uretrite purulenta da *Trichomonas*, Riff (1932) 2 casi di

cistite. Trichomonadi vennero trovati nel sedimento urinario da Marchand (1894), da Miura (1894), da Dock (1896), da Katsunuma (1924), da Dastider (1925).

Per quanto riguarda il *Trichomonas* della bocca, uguale, secondo Lynch, a quello della vagina e secondo Wenyon a quello dell'intestino, bisogna notare che Hogue e Hinshaw lo trovarono soltanto in casi di gengivite, piorrea alveolare e carie dentaria. Negli individui con cavità buccale sana, le loro ricerche furono negative. Wenyon rinvenne il *Trichomonas* nei zaffi biancastri di una tonsillite criptica catarrale cronica, Dolley nell'espettorato di un caso di cangrena polmonare, Leyden e Jaffe in quello di una bronchite fetida. Già fin dal 1879 Kannenberg sostenne che il *Trichomonas* della bocca si trova solo nell'escreato purulento, mai nella saliva di individui sani.

Se consideriamo ora il *Trichomonas* che si trova nella vagina vediamo che la maggior parte degli autori, a cominciare da Donnè sostengono che questo flagellato vive quasi sempre nella secrezione patologica (III-IV, tipo Herling). La presenza nella vagina di questo parassita darebbe luogo alle vaginiti che Hoehne ha descritto sotto il nome di « Trichomonaden Kolpitis », caratterizzate da secrezione giallastra, con lesioni multiple della parete. Queste vaginiti si accompagnano spessissimo a prurito vulvare. Erroneamente qualche autore ha cercato la causa di questo prurito in intossicazioni alimentari o medicamentose, in stati morbosi diversi (diabete e lues) e in disturbi endocrini.

Secondo qualche autore (Hoehne) il *Trichomonas* non si trova mai nella cavità uterina. Hees sostiene invece che durante il periodo mestruale raggiunge facilmente l'utero. Che il *Trichomonas* possa giungere nella cavità uterina lo provano le ricerche interessanti di Riedmüller (1928). Questo autore ha osservato che il *Trichomonas foetus* dei bovini, dalla vagina di questi animali emigra nella cavità uterina, penetra nel liquido amniotico, invade il feto e ne provoca la espulsione prematura. Dauts recentemente ha studiato 72 vacche infette con *Trichomonas foetus*, le quali presentavano i segni classici di una vaginite ed endometrite. « Il *Trichomonas*, scrive questo autore, causa spesso nei bovini l'aborto e il parto prematuro ».

Sarebbe interessante vedere se nelle donne il *Trichomonas* della vagina influisca sull'andamento della gravidanza e del parto. Schmid e Kammiker (1926) notarono che durante il parto le donne portatrici di *Trichomonas* della vagina presentavano una curva termica più elevata e protratta dalle altre.

Secondo Riff poi il Trichomonas della vagina oltre trasmettere all'uomo la blenorragia costituirebbe la causa prima dei fibromi uterini. Per quanto riguarda quest'ultima ipotesi bisogna notare che già nel 1887 Galippe e Landouzy scrissero che « les tumeurs uterines nous apparissent comme le résultat d'une irritarion proliferative provoquée par une épine parasitaire ».

Qualche anno dopo Gottschalk osservò nei preparati istologici di un piccolo fibroma, sia lungo la parete interna dell'arteriola centrale, come anche nel corpo del tumore, dei parassiti unicellulari, privi di flagelli. Dalla descrizione di Gottschalk sembra si tratti di trichomonadi. L'assenza dei flagelli non esclude questa ipotesi.

Prima di terminare questo capitolo non ci sembra privo d'interesse accennare alle ricerche di Volkmar. Questo autore nel 1930 descrisse nei tacchini una nuova specie di *Trichomonas* (*T. diversa*) che produceva in questi

animali gravi lesioni necrotiche a carico della bocca e dell'esofago. In certi tacchini si avevano neoformazioni stenosanti dell'esofago e gli animali morivano per inanizione. Bos (1934) ha descritto sotto il nome di « trichomoniasi necrotica » una alterazione simile nei piccioni.

2) *Argomenti anatomo-patologici.*

Le nostre conoscenze sulle alterazioni anatomo-patologiche della trichomoniasi intestinale sono ostacolate dalla grande rarità con la quale gli individui vengono a morte per tale malattia.

Poche ma dimostrative sono le osservazioni su questo argomento. Possono offrire anzitutto interesse i casi osservati in Germania da Hauser e da Funkenstein e la ipotesi espressa da questi autori. Hauser nel 1895 studiò anatomicamente un caso di poliposi intestinale e, per la grande diffusione che il processo aveva assunto nella parete di tutto l'intestino, sostenne la presenza di un agente vivente, di un « contagium vivum » protozoario, che, dal duodeno aveva via via invaso le varie sezioni dell'intestino. Ricercò allora i parassiti senza tuttavia trovarne.

Molti anni più tardi (1904) Funkenstein ebbe a studiare clinicamente e anatomicamente un caso analogo. Il malato era diarroico da anni e nelle sue scariche, spesso muco-sanguinolente, l'autore trovò il *Trichomonas*. All'autopsia fu, con sorpresa, riscontrata una diffusa degenerazione poliposa dell'intestino, che in più punti si presentava anche ulcerato. L'autore trovava così una convalida all'ipotesi di Hauser e anch'egli ricercava i parassiti nella parete e nel fondo delle ulceri, ma senza risultato. Egli perciò si allontanava da questa ipotesi, alla quale tuttavia gli sembrava potesse essere d'appoggio una notevole proliferazione eosinofila dimostrabile nella parete intestinale, essendo noti i rapporti che intercorrono fra una tale proliferazione e lo stimolo parassitario. Bisogna notare a proposito di tali ricerche, che i parassiti, specie quando debbono dimostrarsi nei tessuti, sfuggono facilmente a chi non ne abbia una conoscenza ed esperienza provata.

Ai lavori esposti segue, nel 1905, un accurato studio di Biland su un caso da lui osservato e seguito poi fino alla necroscopia. Si trattava di un individuo in pessime condizioni generali che, da lungo tempo, presentava profusa diarrea con reperto parassitario abbondante. Con clisteri di chinina i parassiti scomparvero e l'alvo si normalizzò. Sopravvenuta una broncopolmonite il paziente venne a morte. All'autopsia si riscontrò nel tratto inferiore dell'ileo, nell'appendice e nel colon piccole ulcerazioni superficiali, limitate, per lo più, alla mucosa e che di rado interessavano la sottomucosa. Queste ulceri, come quelle difteriche, mostravano deposizioni abbondanti di fibrina. Esisteva inoltre un reperto evidente del fenomeno broncopolmonare. Negli esami istiologici Biland portò particolare attenzione alla ricerca dei protozoi. A tale scopo una parte delle ulceri fu esaminata mediante tagli in serie, in un'altra si cercò di asportare il fondo dell'ulcera e con questo si allestirono dei preparati a striscio che vennero colorati col Giemsa.

Il risultato fu negativo. Non si riuscì a trovare flagellati sui tagli, nè in superficie nè nell'interno della mucosa. Secondo Biland la ricerca dei trichomonadi fu negativa perchè in primo luogo essi vennero eliminati dall'intestino nell'ultimo periodo della malattia con i clisteri di chinina, in secondo luogo perchè anche se presenti erano irriconoscibili in seguito alla fissazione ed al disseccamento dei preparati. Altro punto da notare. All'esame istologico della parete fermava l'attenzione dell'autore una diffusa infiltrazione cel-

lulare, soprattutto linfocitaria e di elementi eosinofili della mucosa e sottomucosa: infiltrazione eosinofila che costituisce un elemento di analogia con quanto avevano osservato Hauser e Funkenstein.

Nel 1917 Vaccàrezza studiò un caso interessante di trichomoniasi intestinale, in cui si verificò la morte per peritonite da perforazione. Al tavolo anatomico l'ileo presentava le pareti ispessite, iperemiche, con qualche ulcerazione superficiale, Anche le pareti del cieco e del colon erano tumefatte, indurite ed iperemiche; il loro rivestimento mucoso era cosparso di numerose ulcerazioni in vario stadio evolutivo, piccole, superficiali, rotonde o a contorno policiclico. Il fondo di queste ulceri era piano, appena granuloso, coperto di essudato. Le circondava un alone iperemico. Accanto a questi processi ulcerativi in atto erano riconoscibili i loro esiti: piccole cicatrici liscie, depresse. Le medesime lesioni erano più accentuate nel colon discendente e nel sigma. Il retto si presentava nei suoi due terzi superiori con la mucosa sostituita in totalità da una massa grigiastra necrotica di circa 1 cm. di spessore, mentre fino all'ano seguivano le ulceri descritte.

All'esame microscopico il fondo delle ulceri era costituito dallo strato più profondo della mucosa, o dalla *muscolaris mucosae*, o anche dalla submucosa. Il fondo e i margini erano formati da uno strato necrobiotico e in via di disgregazione. La sottomucosa a livello delle ulceri era ispessita e congestionata. Una notevole infiltrazione leucocitaria circondava i vasi molto dilatati e si estendeva specialmente nella zona periferica delle ulcerazioni formando un argine leucocitario intorno ad esse. Rimanevano integre tuttavia le tuniche muscolare e sierosa. Poco alterata era anche la mucosa interposta fra le ulcerazioni. A livello del sigma le ulceri raggiungevano quasi tutta la profondità della sottomucosa, che presentava notevole infiltrazione edematosa e deposizione di fibrina. Sui 2/3 superiori del retto la narcosi interessava tutto lo strato della mucosa e qua e là raggiungeva la sottomucosa o i primi piani della muscolare. Questo strato necrotico era rappresentato da una sostanza amorfa, in cui non si riconoscevano fondi ghiandolari, elementi muscolari, nè vasi.

Neanche in questo caso la ricerca dei trichonomadi riusciva nei preparati istologici; pure non era dimostrabile altra eziologia per le lesioni intestinali; solo dato positivo era la diagnosi clinica e di laboratorio della trichomoniasi, cui è giusto rivolgere la maggiore attenzione nella interpretazione del caso.

Quanto possiamo trovare di istruttivo nello studio di questi casi? Lasciamo pure da parte la produzione di polipi. Allo stato attuale delle nostre conoscenze non sappiamo attribuire al *Trichomonas* una tale specificità; ma ricordiamo tuttavia che la cosa non è fuori di ogni possibilità se pensiamo che una delle teorie più vecchie e ancora accreditate sulla eziopatogenesi della poliposi intestinale è quella parassitaria (Rokitanski, 1839). Sono note infatti le poliposi intestinali da *Schistosoma mansoni*, meno studiate sono quelle da protozoi (pseudo-poliposi del colon da *E. histolytica*, Wesson, Bargën, Anderson).

Sembra inoltre accertato che il *Coccidium oviforme* porti nelle vie biliari alla formazione di escrescenze polipose.

Troviamo costante nei casi descritti la presenza di ulcerazioni più o meno gravi o più o meno diffuse della parete del tenue, specie delle sue ultime sezioni e dell'intestino crasso. Queste ulcere non hanno note di specificità, giacchè non assumono alcun aspetto distintivo paragonabile a quello delle

ulcerazioni amebiche; esse testimoniano l'intensità di una azione dannosa esercitata sulla mucosa tale da indurvi in seguito alterazioni regressive. Si associano ad esse i segni di una cronica irritazione rivelata dall'ispessimento dei piani superficiali della parete che risulta infiltrata. Teniamo presente ancora il rilievo della proliferazione eosinofila, la quale può essere una spia della natura parassitaria se essa non ha altra causa dimostrabile cui essere ricondotta. Sempre si potrà obiettare che i casi riportati non hanno avuto la conferma istologica della natura parassitaria non essendo riuscita la dimostrazione dei trichomonadi nella parete intestinale. Ciò è stato però osservato da altri autori che dell'argomento hanno maggiore competenza.

Wenyon nel 1920 studiò cinque casi di trichomoniasi nei quali si ebbe la morte per polmonite. Egli esaminò microscopicamente il contenuto della parete intestinale ricercandovi i parassiti, i quali abbondavano dappertutto in superficie, e nel lume delle ghiandole di Lieberkühn. In un caso, in cui il loro numero nelle sedi ricordate era particolarmente notevole, essi avevano superato l'epitelio ghiandolare, diffondendosi nel connettivo circostante. La invasione parassitaria non era limitata ad un punto della parete, ma diffusa nel cieco e nel colon. Wenyon ritenne che questa invasione fosse avvenuta durante la vita del malato, tenuto conto dell'assenza del reperto negli altri casi, in cui tuttavia esistevano le medesime condizioni favorevoli ad uno sviluppo post-mortale del parassita.

Kessel nel 1925, in seguito Gray e Andrews nel 1932 rinvennero il *Trichomonas* nel pus di ascessi epatici da *Entamoeba histolytica*.

Lynch nel 1932 illustrò un nuovo caso, in cui il *Trichomonas* aveva abbandonato il suo « habitat » *abituale*, costituito dal lume intestinale, e ne aveva invaso la parete. Si trattava di una donna sottoposta ad anestesia per intervento chirurgico extra-addominale, che in seconda giornata presentò una diarrea violenta, con febbre alta, dolori addominali, ed uno stato settico che in breve la trasse a morte. Durante la sua malattia ebbe frequentemente scariche di un liquido denso, grigio-giallastro, purulento, in cui il *Trichomonas* era contenuto in numero enorme; vi si notavano inoltre leucociti, globuli rossi e *Blastocystis hominis*.

L'autopsia venne eseguita subito e fu trovato il colon trasverso in stato cancrenoso, ulcerato, lacerato; esso fu isolato e posto in formalina. Si ritenne trattarsi di una tromboflebite mesenterica. Nelle sezioni istologiche la mucosa appariva interamente necrotica. La necrosi invadeva la submucosa e penetrava negli strati muscolari. La parete intestinale sotto la necrosi mostrava segni di una diffusa flogosi con leucocitosi, proliferazione cellulare, iperemia, emorragia, deposito di fibrina ed estesa trombosi vasale. Nella parte necrotica si riconoscevano disseminati i trichomonadi. Dove le depressioni e i seni necrotici si estendevano più profondamente nella parete fino a raggiungere la muscolare, i parassiti si vedevano raggruppati in colonie, alcune delle quali si infiltravano negli spazi della intessitura del tessuto vivente, ponendosi in colonne fra i fasci di fibre muscolari. L'autore sostiene trattarsi, con ogni verosimiglianza, di un fatto avvenuto durante la vita della paziente, sia per la rapidità con cui fu praticata l'autopsia e la fissazione del tratto intestinale, sia anche per la notevole profondità cui erano giunti i parassiti.

3) *Argomenti sperimentali.*

Secondo Horowitz, Gautet e Terrial le esperienze sugli animali da laboratorio non risolverebbero il problema della patogenicità del *Trichomonas*,

poichè, oltre ai flagellati, si inoculano in questi animali, funghi, sostanze chimiche e germi diversi. Per escludere queste ipotesi, autori francesi, dopo aver fatto una analisi coprologica accurata di parecchi casi di trichomoniasi, infettarono un gruppo di animali da laboratorio con feci ricche di trichomonadi, mentre ad un secondo gruppo, che serviva come controllo, inocularono delle feci prive di flagellati, ma con gli stessi caratteri fisico-chimici e con la stessa flora di quelle parassitate. Come era da aspettarsi nei controlli il risultato fu negativo. È perciò ingiustificato affermare che il *Trichomonas* rappresenta soltanto un semplice epifenomeno, e non la causa vera della sindrome morbosa.

Fra gli autori che si occuparono delle ricerche sperimentali sulla trichomoniasi bisogna notare Escomel, Villa-Alvarez, Vaccarezza, Boyd e qualche altro.

Escomel nel 1913 riuscì ad infettare, sia con feci parassitate che con culture, dei cani. In questi animali il giorno dopo l'ingestione di 1 cc. di feci infette o 1/2 cc. di cultura si ebbe profusa diarrea, che, all'incirca, cessò dopo una settimana. Nei primi giorni le scariche erano più numerose e nelle feci, prive di sangue, pullulavano i trichomonadi.

Qualche anno dopo Villa-Alvarez ebbe risultati positivi su 13 gattini nei quali riuscì a riprodurre una enterocolite, sia facendo ingerire a questi animali carne cruda commista a feci parassitate, sia delle feci infette diluite con latte.

Le inoculazioni per via rettale non portarono ad alcun risultato positivo. In qualche gatto si ebbe una forma dissenterica così grave che condusse a morte l'animale in pochi giorni. All'autopsia si riscontrarono ulcerazioni superficiali del colon, sigma e retto ed una marcata congestione epatica. Nel fondo delle ulceri abbondavano i trichomonadi. Nei cani, Villa-Alvarez ebbe gli stessi risultati di Escomel.

Boyd nel 1919 riuscì ad infettare topolini bianchi con latte mescolato a culture di *Trichomonas*. Per escludere una infezione naturale, praticò prima delle esperienze numerosi esami di feci. Qualche anno dopo Pringault, Castellani, Brumpt, Reichenow non riuscirono a confermare le ricerche di Boyd.

Abbiamo tentato anche noi di infettare con feci ricche di *Trichomonas hominis* dei ratti e delle cavie. I risultati sono stati completamente negativi. Abbiamo ripetuto le esperienze su 4 giovani conigli, tenuti in osservazione una settimana per vedere se vi fosse infezione naturale.

Esclusa così la presenza di parassiti, i conigli venivano inoculati sia *per os* che per via rettale con materiale ricco di trichomonadi, alcuni dei quali presentavano nei vacuoli alimentari globuli rossi. In 2 conigli al terzo giorno dell'inoculazione per mezzo di una piccola sondina tipo Einhorn, si ebbe profusa diarrea, le feci erano liquide, ricche di muco. La reazione di Weber risultò positiva in un coniglio. Al nono giorno sacrificammo gli animali. All'autopsia notammo una iperemia della mucosa del colon più o meno accentuata e contrastante con la tinta rosea pallida della mucosa normale. La quale, specie in corrispondenza degli angoli colici e lungo il trasverso, era ispessita, come rigonfia per l'ipertrofia ghiandolare, talora coperta di un abbondante essudato mucoso che in certi punti tendeva ad agglomerarsi in filamenti e a concretizzarsi. In un coniglio sul colon ascendente e nell'angolo epatico si riconoscevano piccole ulcerazioni lenticolari. All'esame microsco-

pico oltre un allungamento ed ingrossamento delle ghiandole di Lieberkuhn, una tumefazione dei follicoli ed una infiltrazione leucocitaria con qualche eosinofilo, si vedevano tra le maglie dell'essudato mucoso dei trichomonadi. Nelle ulceri, che di rado raggiungevano la sottomucosa, non ci fu possibile trovare i flagellati.

Kessel nel 1928 fece delle interessanti osservazioni sulla trichomoniasi dei gatti. Come è noto, questi animali sono portatori di un *Trichomonas*, trovato per la prima volta da Cunha e Muniz (1932) in un gatto del Sud-Africa e denominato *Trichomonas felis*. In qualche gatto Kessel notò una sindrome dissenterica grave. L'animale dimagriva a vista d'occhio e in poco più di una settimana si aveva l'esito letale. Le feci erano liquide, giallastre e non di rado muco-sanguinolente. Al tavolo anatomico la parete del colon si presentava ispessita, iperemica, coperta di abbondanti fiocchi di muco, ove pullulavano i trichomonadi. All'esame istologico la parete mostrava fatti necrotici e ulcerazioni superficiali. Preparate con questo materiale delle colture, infettò per via rettale e *per os*, 5 gatti, i quali aveva previamente praticate numerosi esami di feci per accertarsi che non vi era un'infezione naturale. In questi animali il decorso clinico, le alterazioni anatomo-patologiche furono identiche a quelle già descritte. Il Kessel inoltre inoculò 14 gatti privi di flagellati (8 per via rettale, 6 *per os*) con materiale ottenuto da un caso di trichomoniasi umana. In 10 gatti si ebbe profusa diarrea e al tavolo anatomico si notarono focolai necrotici e ulcerazioni superficiali a carico del colon, le cui pareti erano ispessite ed iperemiche. Nei preparati istologici si notavano trichomonadi specie nel tessuto necrotizzato e tra le cellule della mucosa alterata. Kessel dalle sue ricerche conclude che:

1) il *Trichomonas felis* è morfologicamente e, con ogni probabilità, biologicamente uguale al *Trichomonas hominis;*

2) in alcun gatti portatori di *Trichomonas* si osserva una sindrome dissenterica, talora ad esito letale, che può riprodursi sperimentalmente;

3) il *Trichomonas hominis*, inoculato nei gatti non parassitati, produce talora delle enteropatie gravi;

4) l'agente eziologico di questo quadro morboso è senza dubbio il *Trichomonas*. Le ricerche di Kessel sono state recentemente confermate da Das Gupta. Kessel inoltre riuscì ad infettare con *Trichomonas hominis* una scimmia.

Lwoff e Nicolau (1935) inocularono il *Trichomonas foetus* per via sottodurale e riprodussero nei conigli, scimmie e cavie una meningoencefalite subacuta. Questo fatto è di notevole interesse, perchè ci mostra come un flagellato mutando sede e ambiente di vita, possa conservare inalterate le fondamentali sue proprietà biologiche.

Ma ritornando all'enterocilite muco-membranosa dobbiamo dire che non condividiamo l'opinione di qualche Autore, il quale considera questa malattia assai rara. Labbé ha scritto di recente « l'entérocolite muco-membranause est une affection fréquent ». Ed è perfettamente nel vero. In circa tre anni abbiamo avuto occasione di osservare 12 casi (7 donne e 5 uomini) di trichomoniasi intestinale a sindrome di enterocolite muco-membranosa.

Si trattava di individui da 20 ai 40 anni, con fenomeni neurotici più o meno manifesti, che presentavano, ad intervalli più o meno lunghi di relativo benessere, la triade sintomatologica fondamentale di questa affezione: stipsi, dolori addominali ed emissione di muco-membrane.

Nei nostri casi la stipsi non era molto ostinata. Si aveva per lo più una scarica ogni 2-3 giorni. Le feci erano secche, dure, di colore marrone oscuro, a reazione alcalina. La loro emissione si accompagnava spesso ad un flusso diarroico, ove era facile trovare i trichomonadi. Non di rado tra questi periodi di stitichezza si intercalavano delle crisi di pseudo-diarrea.

Le muco-membrane nei nostri casi venivano per lo più espulse insieme a materie fecali ed erano di piccole dimensioni, bianco-grigiastre simulanti talora degli *Ascaris lumbricoides* alterati, o delle proglottiti di tenia. Non abbiamo mai avuto occasione di osservare quelle muco-membrane, lunghe 30-40 cm., descritte da Hutchinson e Pye-Smith e nelle quali, come fa notare Goodhart, è possibile riconoscere l'impronta dei follicoli. All'esame microscopico di queste muco-membrane notammo, oltre a cellule epiteliali più o meno degenerate, un numero discreto di leucociti e talora di trichomonadi. In 2 casi l'esame delle feci ci risultò negativo e soltanto con la coproculture riuscimmo a mettere in evidenza i flagellati. In un caso osservammo dei trichomonadi con globuli rossi nei loro vacuoli alimentari.

Per quanto riguarda la sintomatologia dolorosa nei nostri casi si trattava per lo più di una dolia, localizzata alle fosse iliache e lungo il decorso del colon, specie il traverso. Solo in 3 casi apprendemmo dall'anamnesi che, ad intervalli più o meno lunghi, si erano presentate delle crisi enteralgiche con scariche diarroiche.

La storia inoltre in questi 3 casi parlava di uno stato subfebbrile che datava da parecchi mesi e che venne controllato da noi stessi. Questo lieve rialzo termico (37°,5) era a tipo quotidiano, durava 4-5 ore e si accompagnava ad anoressia ed astenia.

Mediante la semeiotica fisica, radiologica e di laboratorio riuscimmo ad escludere una lesione tubercolare, un'infezione delle vie urinarie e biliari, un'appendicite cronica, un morbo di Basedow, un'endocardite maligna lenta, tutte insomma quelle malattie che, come è noto, possono dar luogo a febbricole. In un caso anzi, pensando ad infezioni di origine gutturale praticammo, senza risultato, la tonsillectomia. La febbricola scomparve soltanto dopo l'eliminazione del parassita. Secondo la scuola francese di Labbé, in questi casi non si può parlare di una vera enterocolite muco-membranosa, bensì di una colite infettiva. Il fatto che la temperatura però scese alla normale con la scomparsa del parassita ci conduce a credere che il *Trichomonas hominis* possa causare, oltre una enterocolite muco-membranosa semplice anche una forma febbrile. È noto del resto che la *Giardia intestinalis* qualche volta dà delle forme di coliti con febbricole ostinate, forme che Champsaur chiama « febriculaire ». Noi abbiamo avuto occasione quest'anno di osservare due casi nei quali la temperatura si normalizzò in seguito ad instillazioni duodenali di HCl al 4 %, trattamento proposto da noi e Pozzi per la cura della giardiasi.

L'esame obiettivo di questi nostri pazienti succintamente esposto diede i seguenti dati:

Condizioni generali per lo più discrete. Soltanto in 2 casi abbiamo osservato delle condizioni generali estremamente scadute. Il dimagrimento notevolissimo (10-15 Kg.), la grave anemia con tasso emoglobinico relativamente basso e lo stato cachettico di questi 2 pazienti ci fecero nascere in un primo tempo il sospetto di un cancro dell'intestino. Tutte le ricerche al riguardo risultarono però negative. Rivedemmo questi pazienti circa 5 mesi

dopo il trattamento antiparassitario, e lo stato generale soggettivo ed oggettivo era di persone in completo benessere. Riesce invero malagevole spiegare soltanto con l'enterocolite questo stato cachettico. Forse in determinate condizioni entra in giuoco un'azione tossica anemizzante, e cachetizzante del parassita. Che i protozoi dell'intestino dell'uomo producano delle tossine è ammesso da molti autori. Martin (1936) scrive: « L'amibe secréte des toxines. Ceci à l'heure actuelle parait ne faire aucun doute ». Anche nella giardiasi numerosi ed autorevoli sono gli autori che credono all'esistenza di una azione tossica cachetizzante (Marcel Labbé-Nepveux, Morénos) e anemizzante (Garret, Vanni, Garin) della *Giardia intestinalis*. Smithies parla di veleni derivati dal disfacimento di giardie morte, Simon di una tossina secreta da questo parassita, Hervé di una tossina che agirebbe come un virus filtrabile. Casi di giardiasi a sindrome perniciosiforme sono stati descritti da Labbé, Garret, Garin, Silvestrini, Vanni e Forti.

La lingua nei nostri casi era per lo più umida, coperta di una patina biancastra. L'alito fetido. L'addome solo in 3 casi era tumido. Per lo più si presentava avvallato ed alla palpazione si suscitava dolore alle fosse iliache e si percepivano tratti del colon contratti. Gli organi ipocondriaci erano presso a poco in sede fisiologica, se si eccettua una lieve ipertrofia del fegato osservata in 5 casi. L'esame del chimismo gastrico ci rivelò in 8 casi ipocloridria, in 3 normocloridria e in 1 ipercloridria. La formula leucocitaria ci diede in 4 casi una lieve eosinofilia.

Concludendo: La tricomoniasi intestinale si presenta non di rado a sindrome di enterocolite muco-membranosa, nella quale ci sembra giustificato distinguere 3 forme cliniche: 1) forma semplice; 2) forma febbrile; 3) forma cachetizzante.

Per quanto riguarda la cura della tricomoniasi intestinale molti sono i medicamenti adoperati ed il gran numero sta a dimostrare il loro potere curativo limitato, direi quasi la loro inefficacia. Non mancano invero i medici i quali sostengono di aver ottenuto dei risultati brillanti con un dato medicamento, ma non bisogna dimenticare che non è facile provare l'efficacia di un preparato nelle enteropatie da protozoi in genere e da flagellati in ispecie. Vi è il periodo negativo o del silenzio, durante il quale un individuo portatore di protozoi intestinali può presentare l'esame coprologico negativo per parecchi giorni. Da ciò la necessità, come sostengono Le Noir e Deschiens di seguire l'ammalato per una settimana prima di affermare la guarigione. Noi teniamo i malati in osservazione per dieci giorni praticando quotidianamente l'esame delle feci poichè abbiamo visto, in certi casi di giardiasi, che il periodo del silenzio si può protrarre talora oltre una settimana. Per gli esami di feci in serie, che servono come controllo sull'efficaia di un dato medicamento. Deschiens consiglia di consegnare al paziente otto tubi sterili ed una soluzione di formalina al 10 % pregandolo di raccogliere ogni giorno in un tubo diverso due o tre cc. di feci mescolandole ad una quantità uguale della soluzione di formalina. Alla fine dell'esperienza i tubi vengono spediti in un laboratorio per l'analisi.

Nella cura della tricomoniasi intestinali sono state adoperate quasi tutte le sostanze minerali e organiche ad azione antisettica o antiparassitaria. Castellani nel 1905 ebbe buoni risultati col blu di metilene, adoperato in seguito da De Mello (1917), da Chace e Tasker (1917), da Paranhos (1908), da Block (1920) e recentemente dalla Fischer. Chassin nel 1905 adoperò il sol-

fato di sodio, Brumpt nel 1912 i clisteri di liquore di Labarraque e le pillole di Khosam, Smithies nel 1912 il timolo, Roser nel 1913 i clisteri di permanganato di calcio, Mello-Leitao nello stesso anno il solfato di magnesio e l'essenza di trementina. Un anno dopo quest'ultimo autore scrisse che la cura elettiva della tricomoniasi era rappresentata dai clisteri di iodio all'1 ‰. Da Silva (1917), Vaccarezza (1917), Roux e Tribondeau (1919) e Abelein (1934), sperimentarono tale metodo di cura con risultati diversi. Vista l'inefficacia di questi preparati Levy nel 1922 propose il calomelano e la dieta idrica, Panayataton nel 1925 lo stovarsolo, Gourevitsch (1931) il myosalvarsan e il sulfoxylsalvarsan, Daust (1934) il chinosol, Abelein (1934) il solfato di zinco, Rosenthal e Schwarz (1935) il cloruro di sodio. Roux nel 1924 propose per la cura della tricomoniasi la dieta carnea, ispirandosi ai lavori di Hegner, Ratcliffe, Faust e Schumaker i quali dimostrarono che nei ratti la crescita del *Trichomonas* veniva ostacolata dall'ingestione di proteine animali. Recentemente Peckolt e Prado hanno adoperato la tintura di carobinha (*Jacaranda decurrens*) alla dose di 6-8 cc. in un mezzo bicchiere d'acqua due volte al giorno per una settimana. Essi sostengono che questo medicamento rappresenta un rimedio specifico contro la *Giardia intestinalis*, il *Trichomonas hominis* e il *Chilomastix mesnili*. Irazabal-Luigi ha trattato con la tintura di carobinha alla dose di 6 mgr. 9 topi portatori di Giardia con risultati negativi.

Hegner (1935) trattò col carbarsone 30 ratti albini portatori di *Trichomonas* ed ebbe ottimi risultati. La ricerca dei flagellati fu infatti costantemente negativa sia negli strisci che nelle culture.

Nei nostri casi, con un regime a predominanza latteo vegetariano, senza imporre restrizioni alimentari eccessive, abbiamo ottenuto buoni risultati con lo yatren e l'enterovioformio *per os*. Nei periodi di stitichezza adoperavamo piccoli clisteri oleosi o clisteri di olio di uliva puro (300 cc.) da tenersi 4 o 5 ore e l'opoterapia biliare.

RIASSUNTO.

L'A. a convalida della patogenecità del *Trichomonas hominis* espone tre ordini di fatti: clinici, anatomo-patologici e sperimentali. Fra questi ultimi, oltre a considerare le esperienze di altri autori, riporta le sue personali. Egli riuscì infatti ad infettare 2 giovani conigli con un ceppo di *T. hominis* che presentava nei vacuoli alimentari dei globuli rossi. Inoltre descrive 12 casi di tricomoniasi intestinale a sindrome d'enterocolite muco-membranosa da lui studiati, distinguendo tre forme cliniche:

1) forma semplice,
2) » febbrile,
3) » cachetizzante.

Per la cura ottenne buoni risultati con lo yatren e l'enterovioformio *per os*. Nei periodi di stitichezza adoperava piccoli clisteri oleosi o clisteri di olio d'uliva puro e l'opoterapia biliare.

BIBLIOGRAFIA.

GRASSI. *Enterocoliti con parassiti. Nota preventiva.* Gazz. Med. Ital. Lombarda, 39, 186, 1879.

MIURA. *Trichomonas vaginalis in frischegelassenen Urin eines Mannes.* Centralb. f. Bakt. Parasit. 16, 67, 1894.

MARCHAND. *Über das Vorkommen von Trichomonus im Harne eines Mannes, nebst Bernerkungen über Trichomonas vaginalis.* Centralb. f. Bakt. u. Parasit., 15, 709, 1894.
HAUSER. *Ueber Polyposis intestinalis adenomatosa und deren Beziehungen zur Krebsentwicklung.* Deutsches Arch. für Klin. Med., 1895.
CASTELLANI. *Some Researches on the etiology of Dysentery in Ceylon.* Journ. of. Hyg., IV, 495, 1904.
FUNKENSTEIN. *Ueber Polyposis intestini.* Zeitsch. f. Klin. Med., 5, 1904.
CASTELLANI. *Diarrhoea from flagellates.* The Brit. Med. Journ., 1285, 1905.
BILAND. *Beitrag zur Frage der Pathogenität der Flagellaten.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., LXXXVI, 275, 1905.
BENSEN. *Trichomonas intestinalis und vaginalis des Menschen.* Arch. Protist., 18, 115, 1910.
ALEXEIEFF. *Sur la nature des formations dites Kystes de Trichomonas intestinalis.* Comp. Rend., de la Soc. de Biol, 71, 296, 1911.
BRUMPT. *Colites à Tetramitus mesnili et Trichomonas intestinalis*, Bull. Soc. Path. Exot. 5, 9, 1912.
SMITHIES. *The occurrence of Trichomonas hominis in gastric contents, with a report of two cases.* Amer. Jorn. of. Med., Soc., 144, 1, 1912.
MELLO-LEITAO. Brit. Journ. of Childr. Disease, 10, 110, 1913.
ESCOMEL. *Sur la dysenterie à Trichomonas à Arequipa.* Bull. Soc. Path. Exot., 1913.
DERRIEU e RAYNAUD. *Dysenterie chronique à flagellé nouveau.* Ibid., 7, 571, 1914.
BARRETT. *The protozoa of the mouth in relation to pyorrhoea alveolaris.* Dental Cosmos, 58, 948, 1914.
ESCOMEL. *Un nouveau traitement de la Trichomoniase intestinale.* Bull. Soc. Path. Exot., 7, 8, 1914.
LYNCH. *Clinical and Experimental Trichomoniasis of the intestine with the cultivation of the causative organisme*, 101, 18, 1915.
GABBI. *Trattato elementare di patologia esotica.* Roma, 1915.
BASS e JOHNS. *Pyorrhoea alveolaris and dentalis. Specific cause and treatment.* Journ. Amer. Med. Ass., 64, 553, 1915.
CHATTERJEE. *On a five flagellated Trichomonas (n. sp.) parasitie in man.* Indian Med. Gaz., 50, 1, 1915.
ID. *Note on flagellate dysentery.* Indian Journ. Med. Res., 1917.
BEJARANO. *Una observacion de Trichomonas* Repertorio de Med. y Cirug., 8, 4, 1917.
GOODEY. *A note on the trichomonad flagellate Tetratrichomonas buccalis n. sp.* Parasitology, 9, 554, 1917.
DE MELLO. *Duos casos de flagellose intestinal.* Boll. Gen. Med. e Farm., 4, 4, 1917.
DA SILVA. *Trichomonose intestinal: cura pelos enteroclysmos iodicos.* Brazil Medico, 31, 24, 1918.
VILLA-ALVAREZ. *Trichomoniasis intestinal.* Repertorio de Med. y Cirug., 8, 9, 1917.
VACCAREZZA. *Trichomoniasis intestinal.* Tesis de Buenos Ayres, 1917.
WENYON e O'CONNER. *Human intestinal Protozoa in the Near East.* Wellcome Bureau of Scientific Res., 1917.
PARANHOS. *Nota sobre o tratamento de Trichomonoses intestinal.* Brazil Medico, 32, 40, 1918.
SANGIORGI. *Dissenterie da flagellati.* Pathologica, 10, 231, 1918.
ID. *Dissenteria in Albania.* Pathologica, 11, 249, 1919.
HAUGHWONT e DE LEON. *On the ingestion of erytrocytes by Pentatricomonas sp. found in a case of dysentery.* Philip. Journ. Sc., 14, 207, 1919.
ESCOMEL. *La Trichomonosis intestinal.* Lima, 1919.
BLOCK. *Treatment of Trichomoniasis intestinalis with methylene blue.* Nebraska State Med. Journ., 5, 12, 1920.
PRINGAULT. *Etude biologique du Trichomonas intestinalis.* Bull. Soc. Path. Exot., 13, 800, 1920.
GRALL e CLARAC. *Traité de Pathologie exotique.* Paris, 1920.
WENYON. *Histological observations on the possible pathogenicity of Trichomonas intestinalis and Chilomastix mesnili, with a note on Endolimax nana.* Journ. Trop. Med. and Hyg., 23, 125, 1920.
PRENTISS. *Infection with the flagellates.* New Orleans Med. and Surg. Journ., 74, 4, 1921.
FAUST. *The human Trichomonas in North China.* Amer. Journ. of Hyg., 1, 410, 1921.
IZAR. *Sulla patogenesi dell'enterocolite muco-membranosa.* Pensiero Medico, 273, 1921.
HOGUE. *The cultivation of Trichomonas hominis.* Amer. Journ Trop. Med., 1, 211, 1921.
LEVY. *The treatment of Trichomonas intestinalis Infecions.* Ibid., 2, 1, 1922.

Marcucci Delgado. *El método Escomel en la Trichomonosis infantile.* Gac. Méd. de Caracas, 15, 5, 1922.

Pentimalli. *Flagellati del genere Trichomonas nel sangue circolante dell'uomo.* Annali d'Igiene, XXXIII, 1923.

Le Noir e Deschiens. *Infestations intestinales par Trichomonas intestinalis et enterites.* Arch. des Malad. de l'app. digest. et de nutr., 14, 10 1924.

Kofoid e Swezy. *Pentatrichomonas in man.* Amer. Journ. of Trop. Med., vol. IV, n. 1, 1924.

Boeck. *Studies on Tricercomonas intestinalis.* Amer. Journ. Trop. Med., 4, 519, 1924

Kofoid e Swezy. *Pentatrichomonas in man.* Ibid., 4, 33, 1924.

Kessel. *The ingestion of erythrocytes by Trichomonas hominis and its occurrence in the pus of an amoebic liver abscess.* Journ. Parasit., 11, 3, 1925.

Panayotation. *Trois cas d'entérite à Trichomonas guéris par le Slovarsol.* Bull. Soc. Path. Exot., 18, 8, 1925.

Tsuchiya. *Pathogenicity of Trichomonas intestinalis.* Arch. of Int. Med., 36, 174, 1925.

Hinshaw. *On the morphologie and mitosis of Trichomonas buccalis (Goodey) Kofoid.* University of California Publications in Zoology, 29, 7, 1926.

Grassi. *Il genere Trichomonas Donné 1837.* Arch. de zool. expérim. et génér. Protistologica, V, 1926.

Infurna. *Frequenza dei flagellati intestinali specialmente negli adulti in provincia di Bologna. Loro eventuale patogenicità.* Arch. Ital. Sc. Med. Colon., 7, 185, 1926.

Pavia. *Trichomonas intestinalis, buccalis, vaginalis: loro eventuale patogenicità.* Ibid., 7, 227, 1926.

Wenyon. *Protozoology.* London, 1926.

Hegner. *Host-parasite relations between man and intestinal Protozoa.* The Century Co., Ned-York, 1927.

Escomel. *El primier caso de Trichomonas vesical descrito en et Peru.* Rev. Med. Panamericana, 2, 61, 1927.

Cooper. *Occurrence of Trichomonad flagellates in the blood-stream of fowls.* Bull. Agric. Res. Instit. Pusa, 1-9, 173, 1927.

Knowles. *An introduction to Medical Protozoology.* Tracker, Sprink & Co., Calcutta, 1928.

Hegner. *Experimental studies on the viability and transmission of Trichomonas hominis.* The Amer. Journ. of Hyg., 1, 16, 1928.

Mazza. *Papel de los protozoorios en las apendicitis.* Bol. del Inst. de clin. quir., 47, 1928.

Kessel. *Trichomoniasis in Kittens.* Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg., 22, 61, 1928.

Lewis, Bransford, Grayson, Carroll. Journ. Urol., 19, 337, 1928.

Sangiorgi e Pappalardo. *Trichomoniasi intestinale a Catania.* Pathologica, 21, 612, 1929.

Hegner. *The viability of Trichomonad flagellates in Milk.* Journ. Parasitology, 16, 47, 1929.

Perekropoff. *Zur Frage des Einflusses der parasitischen Darmprotisten (T. intestinalis) auf die Dickdarmkatarrhe des Menschen.* Zentr. Bakt, ecc. I Abt. Orig., 114, 483, 1929.

Ackermann. *A case of intestinal flagellosis.* Journ. Med. Assoc. S. Africa, 3, 703, 1929.

Riba e Perry. *Trichomonas prostato-vesciculitis.* Journ. Urol., 22, 563, 1929.

Alexeieff e Gwelessiany. *Sur le mécanisme de la spécificité parasitaire chez les Trichomonas.* Comptes Rendu des séances de la Société de Biologie, I, 314, 1929.

Bishop. *The action of hydrochloric acid upon cultures of Trichomonas.* Parasitology, XXII, 230, 1930.

Allen. *Note on Trichomonas pathogenic to quail,* 16, 162, 1930.

Bruné. *Sulla Trichomoniasi intestinali.* Arch. ital. Sc. Med. Colon., 7, 375, 1927.

Escomel. *El tratamiento especifico de la tricomonosis intestinal.* Arch. Argent. de Enfermedades del apar. dig. y de la nutr., 4, 1927.

Volkmar. *Trichomonas diversa n. sp. and its association with a disease of turkeys.* Journ. Parasit., 17, 85 1930.

Ried Muller. *Trichomonads in connection with absorption in cattle.* Journ. State Med. (London), 30, 40, 1930.

Abelein. *Trichomonaden in den Geschlechsorganen des Rindes.* Münchener Tierärzt. Wochenschr., 81, 245, 1930.

Davis. *Trichomonas vaginali.* Amer. Journ. Obstet. and Gynecol., 18, 575, 1929.

Horowitz, Gautet, Terrial. *Remarques sur le rôle pathogène de quelques protozoaires parasites intestinaux de l'homme.* Arch. Malad. App. Dig. et Nutr., 20, 582, 1930.

Bland-Wenrich-Goldstein. *Trichomonas vaginitis in pregnancy. A clinical and pathological Entity.* Surgery, Ginecology and Obstetrics, LIII, 759, 1931.

Khaw. *A survey of Peiking latrines for intestinal parasites.* Nat. Med. Journ. China, 17, 622, 1931.

Bland-Goldstein-Wenrich-Weiner. *Studies on the biology of Trichomonas vaginalis.* Amer. Journ. of Hyg., 16, 2, 1932.

Sandon. *The food of Protozoa-Mist.* Sokkar Press, Cairo, 1932.

Bobell. *Antony von Leuwenhoeck and his « little animals ».* John Bill., Sons e Danielsson, London, 1932.

Simic. *Etude biologyque et experimentale du Trichomonas intestinalis infectant spontanément l'homme, le chat et le chien.* Ann. de Parasit., X, 209, 1932.

Abelein. *Die Trichomonadenseuche des Rindes und das Scheiden Katarrproblem.* Münchener Tierärst. Wochenschr., 83, 253, 1932.

Riedmuller. *Zur Frage der ätiologischen Pedeutung der bei Pyometra und sporadischen Abortus des Rindes gefundenen Trichomonaden.* Schweiz. Arch. Tierheilk., 74, 743, 1932.

Gray e Andrews. *Entamoeba histolytica and Trichomonas hominis in liver abscess.* Chinese Med. Journ., 902, 1932.

Amoia. *Trichomonidi nell'uretra maschile.* Pathologica, 717, 1932.

Lynch. *Invasion of the wall of the intestine by Trichomonas hominis.* Amer. Journ. of Trop. Med., 3, 247, 1932.

Penso. *Le cisti del Trichomonas intestinalis.* Ann di Med. Nav. e Colon., XXXVIII, v. I, V, VI, 1932.

Hegner. *Effects of a nigh vegetable protein and diet on the Trichomonad.* Amer. Journ. Trop. Med., 13, 5, 1933.

Simic. *Le Trichomonas parva Alexeieff du rat est le même que le Trichomonas intestinalis Leuckart de l'homme.* Ann. Parasit., Paris, II, 7, 1933.

Pirotta. *L'importanza del Trichomonas nella patologia delia vagina.* Annali di Med. Nav. e Colon., XXXIX, v. II, V, VI, 1933

Andrews. *The diagnosis of intestinal protozoa from purged and normally passed stools.* Journ. Parasit., 20, 253, 1934.

Rakoff. *Results of intraperitoneal infections of laboratory animals with various Trichomonad flagellate.* Amer. Journ. Hyg., 19, 502, 1934.

Bos. *Over Trichomoniasis bij duiven v. Mond. en Keeltrichomoniasi.* Tijdschr. Diergeneesk., 61, 1125, 1934.

Witte. *Serologische Untersuchungen zum Nachweiss der Trichomonadeninfection des Genitalien des Rindes.* Berl. Tierärztl. Woch., 50, 693, 1934.

Aberlein. *Bechämpffung der Trichomonadenseuche.* Deutsch. Tierärztl. Woch., 42, 449, 1934.

Daust. *Beitrag zur Klinik und Behandlung des Trichomonaden abortes des Rindes.* Tierärztl. Rdsch., 40, 465, 1934.

De Muro. *Parassitismo intestinale nei bambini apparentemente sani dell'Agro Pontino.* Croce Rossa, 7, 1934.

Id. *Trichomonas hoarei sp. nov.* Ann. of trop. Med. and Parasit., 2, 1934.

De Muro-Pozzi. *Sulla giardiasi duodenale.* Policlinico, Sez. Pr., XLII, 1935.

Rosenthal-Schwarz-Kaldor. *Treatment of Trichomonas vaginitis with concentrated salt solution.* Journ. of the Amer. Med. Ass., 105, 1935.

Hegner e Eskbridge. *Effects of a high protein diet on Trichomonas hominis in rats.* Journ. of Paras., vol. 21, 1935.

Poggi. *Osservazioni e statistica degli esami coprologici praticati nell'Istituto di Patol. Colon. dal 1° agosto 1934 al 1° agosto 1935.* Arch. Ital. Sc. Med. Colon., 654, 1935.

Kofoid-Mc. Neil-Bonestell. *Distribuzione dei protozoi intestinali in ratti e cavie in rapporto alla concentrazione dell'H ione.* Pubblications in Zoology of the University of California, 1, 1935.

Simic. *L'infezione da protozoi intestinali negli scolari di Skoplje.* Ann. de Parassit., 3, 1935.

Marconi. *Contributo al problema della patogenicità del Trichomonas vaginalis.* Arch. Ital. Sc. Med. Colon., 4, 279, 1935.

Lwoff-Nicolau. *Le pouvoir pathogène de Trichomonas foetus pour le système nerveux central.* Bull. de la Soc. Pat. Excot., 4, 277, 1935.

Fischer. *Contribution al conoscimiento de las Trichomonas intestinales e vaginales.* Pressa Medica Argentina, 7, 340, 1935.

Cicchitto. *Dissenterie miste da Entamoeba coli, da Blastocystis jalinus e Trichomonas intestinalis.* Policlinico, Sez. Pr., 42, 1671, 1935.

Martin. *Les colites amibiennes, à l'amblias, à trichocéfales,* Parigi, 1936.

De Muro. *Comunicazione alla Sezione Laziale della Società Italiana di Gastro-enterologia.* Il Policlinico, Sez. prat., 13 aprile 1936.

II.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
Direttore: Sen. Prof. G. VIOLA.

Endocarditi da nocardie.

L. ALESTRA e M. GIROLAMI, assistenti.

Le Nocardiacee sono ifomiceti o funghi imperfetti dell'ordine delle *Microsiphonales* (funghi a filamenti sottili). Wuillemin (1911) definì botanicamente le Microsifonee come Hyphes con micelio composto di ife in forma di fini bacilli di un micron o anche meno di diametro. Generalmente gram-positive se giovani, senza formazioni nucleari distinte, parassite dell'uomo, degli animali, delle piante, o saprofite (Parise).

Castellani e Chalmers scindono l'ordine delle Microsifonee nelle famiglie delle *Nocardiaceae* e delle *Mycobacteriaceae*. Di quest'ultima, a cui appartengono fra gli altri il bac. difterico e il bacillo della tubercolosi, non ci occupiamo.

Le Nocardiacee, alla cui famiglia appartengono funghi che, a differenza delle Micobatteriacee, sono tutti provvisti di micelio, sono dallo stesso Castellani differenziate in due generi:

1) Genere *Nocardia* (Toni e Trevisan, 1889);
2) Genere *Cohnistreptothrix* (Pinoy, 1911).

Ambedue questi generi vengono però chiamati generalmente Nocardie, denominazione adottata in onore del parassitologo francese Nocard che per primo riconobbe e descrisse questo fungo in Francia. Non ancora sanato però è il dissidio fra i vari studiosi riguardo a questa terminologia, sostenendo alcuni che questi funghi si debbono chiamare: *Actinomyces* (Harz, 1877), o *Discomyces* (Rivalta, 1878), o *Streptotrix* (Rossi-Doria, 1891), o *Oospora* (Sauvageau e Radais, 1892), o *Cladotrix* (Macé, 1897), nomi tutti che pertanto si possono considerare come sinonimi di Nocardia. I due generi in cui vengono distinte le Nocardiacee si differenziano per i caratteri seguenti:

Genere *Nocardia*: miceti sviluppantisi in presenza dell'aria, generalmente di facile cultura e producenti delle artrospore; gram-positivi.

Genere *Cohnistreptothrix*: miceti in genere di difficile cultura, di preferenza anaerobi; non producono artrospore; sono gram-positivi.

A questi due generi il Brumpt ne aggiunge un terzo:

Genere *Actinobacillus* (Brumpt, 1910): miceti coltivabili con qualche difficoltà in presenza dell'aria; costituiti da cortissimi filamenti con frequente aspetto streptobacillare e con presenza di forme a clava anche nelle colture; sono gram-negativi.

I miceti della famiglia delle Nocardiacee sono straordinariamente diffusi in natura, e se essi sono poco conosciuti — osservano Boeri e Jacono — lo si deve principalmente al fatto che tali microrganismi crescono molto lentamente nei terreni di cultura e difficilmente in aerobiosi quando sono isolati dal tessuto ammalato, sicchè possono venire con molta facilità ricoperti e nascosti da altri germi che si sviluppano più rapidamente.

La morfologia di questi miceti è molto varia: si possono avere filamenti lunghi e corti, ramificati o non, più o meno sottili. Talora per frammentazione del filamento miceliale, questi miceti possono assumere l'aspetto di bacilli o di cocchi, al punto — dice Schlegel — da disorientare qualche volta l'osservatore e far pensare erroneamente ad eventuali inquinamenti nelle colture o ad infezioni miste nei tessuti.

Alcune specie sono saprofitiche, altre patogene per l'uomo e per gli animali.

In genere le specie saprofitiche vivono in aerobiosi, quelle patogene in anaerobiosi. Ma questo non è un carattere fisso perchè spesso si può avere il fenomeno inverso, come pure sovente accade di osservare che nelle culture successive le forme anaerobie diventano aerobie o che questi miceti acquistano la proprietà di svilupparsi sia aerobicamente che anaerobicamente (Naeslund).

Le specie aerobiche generalmente si presentano sotto forma di lunghi filamenti ramificati, ondulati o rettilinei: lo spessore dei filamenti però è press'a poco uguale sia nel tronco principale che nelle ramificazioni. Le specie anaerobiche invece sono costituite abitualmente da filamenti corti, a forma di bastoncini, raramente ramificati. Ma anche questo carattere non è stabile poichè spesso accade che le forme aerobiche assumono la morfologia delle anaerobe (Boeri e Jacono). Il diametro dei filamenti oscilla fra 0,5 e 1 μ.

Molto interessante è la questione relativa alla posizione che le Nocardie occupano nel sistema degli organismi. Vi sono AA. (come Bostroem, Attanasiew, Wolf e Israel) che le avvicinano molto ai batteri; altri (Harz, De Bary, Sauvageau e Radais) le ritengono veri ifomiceti; altri ancora (Rossi-Doria, Kruse, Claypole) le pongono in un posto intermedio fra i bacteri e i funghi.

Il gruppo delle Nocardie parassite dell'uomo, degli animali e delle piante — che è il solo che c'interessa per il nostro studio — viene diviso da Castellani e Chalmers, in base ai caratteri morfologici e culturali, in 3 sottogruppi o sottosezioni: *a*) Maiora, *b*) Minora, *c*) Brevis.

Sottosezione Maiora. Specie di facile coltivazione, con filamenti nettamente ramificati, in generale non acido-resistenti. Cultura odorante di muffa o di terra, ad efflorescenza cretosa; crescono bene su patata e inoltre sulla gelatina e sul siero coagulato, che vengono entrambi liquefatti. Producono una diastasi che digerisce l'amido.

Sottosezione Minora. Di non facile coltivazione. Le culture su terreni solidi presentano l'aspetto delle culture dei bacilli tubercolari e mostrano ac-

crescimento circoscritto, con efflorescenza polverosa, generalmente senza odore o con debole odore di terra o di muffa. Filamenti quasi sempre acido-resistenti, raramente ramificati. Non liquefanno la gelatina e il siero coagulato, o solamente uno dei due. Crescono su patata, non producono diastasi.

Sottosezione Brevioria. Di difficile coltivazione a 37°, più facile a 22°; si sviluppano bene in brodo peptonato nel quale formano delle piccole colonie isolate, addossate al fondo o alle pareti del tubo. Sui terreni solidi lo sviluppo è minimo, le culture abitualmente sono senza efflorescenza, il più spesso inodore, talvolta con odore di muffa. Filamenti non ramificati e ridotti a corti e vari elementi bacilliformi, raramente acido-resistenti. Non liquefanno la gelatina e il siero coagulato, o solo minimamente: spesso non crescono sulla patata; non è nota una loro diastasi.

Il notevole polimorfismo delle Nocardie, che come per gli altri miceti bisogna considerarlo, secondo Brumpt, come un fenomeno di adattamento ai terreni in cui vengono coltivati, ha fatto sì che di esse sono state descritte moltissime specie, più di 150, distinte per caratteri che non possono ritenersi discriminativi, e continuamente nuove specie vengono descritte con nomi nuovi. Appare opportuno pertanto, per non creare una maggior confusione, il monito di Boeri e Jacono che « sarebbe più logico limitarsi esclusivamente ad uno studio dettagliato del micete, senza arrogarsi il diritto di dargli il battesimo di un nome nuovo ».

Nocardie sono state trovate in affezioni micotiche dell'apparato respiratorio, digerente, della pelle e di vari altri organi. Particolarmente frequente è la localizzazione bucco-faringea e ciò in dipendenza del fatto che la via d'introduzione più frequente di questi parassiti è appunto la bocca per mezzo di steli di graminacee, o di vegetali e cereali crudi e inquinati di spore (anche le nocardie formano delle spore nel senso di Brechsler), donde la frequenza della nocardiasi nei contadini e negli animali erbivori.

Oltre che in numerosi casi di stomatite, faringite e tonsillite, Nocardie sono state trovate in casi di carie dentarie (Veillon e Zuber), osteo-periostite alveolare (Burci), ascessi del mascellare inferiore (Krause, Foulerton), otiti (Sartory, Sénez). Ma anche senza fissarsi nella mucosa boccale il parassita può attecchire nelle altre parti del tubo digerente: stomaco e intestino. Secondo Gröndalh la localizzazione intestinale è molto comune (30 %), però eccezionalmente, secondo Busche, il parassita può dall'intestino penetrare nell'organismo per via linfatica o sanguigna. Sono state rinvenute Nocardie in molti casi di appendicite (Petruschky, Silberschmidt, van Loghem, ecc.). Un'importanza non trascurabile hanno poi come porta d'ingresso nell'organismo di questi come di altri funghi le tonsille.

Dopo quella bucco-faringea la localizzazione più frequente delle nocardiasi si osserva nell'apparato respiratorio, dove le spore dei funghi possono penetrare per inalazione insieme con le polveri che ne siano cariche, o per aspirazione dalla bocca dove eventualmente si trovino i parassiti. Molta importanza hanno per lo sviluppo di una micosi polmonare in genere alcuni determinati mestieri come quello di mugnaio, panettiere, lavoratori dei Silos, allevatori di piccioni (per l'abitudine che questi hanno di riempirsi la bocca di grani di mais o di veccia, per soffiarli poi con forza nel becco degli animali), pettinatori di ca-

pelli (per l'uso che spesso fanno di farina di segala ricca di spore di miceti), e in genere venditori di ortaggi, giardinieri, agricoltori, tanto che a ragione Förster considera la micosi polmonare come una malattia professionale.

Molto abbondante è la letteratura sulle laringomicosi da nocardie che talora rassomigliano a un processo tubercolare, talora adombrano una difterite. Anche la localizzazione bronco-polmonare di questi funghi è assai frequente e rappresenta il 12-15 % di tutti i casi di nocardiasi (Boeri e Jacono).

Segue in ordine di frequenza di localizzazione la cute, in cui il parassita si può impiantare attraverso scalfiture ed altre piccole lesioni di continuo, producendo dei granulomi « i micetomi » che si osservano prevalentemente ai piedi dei soggetti che abitualmente vanno senza scarpe. Castellani (1912) isolò una Nocardia: la *Nocardia tenuis*, da una dermatomicosi nodulare della regione pilifera delle ascelle nell'uomo, malattia osservata nelle Indie (Ceylon). Carpano da un'altra dermatosi nodulo-pustolosa dell'uomo simile all'acne volgare, diffusa specialmente in Egitto, coltivò un'altra Microsifonea della famiglia delle Nocardiacee, cui diede il nome di *Cohnistreptothrix misri*.

È noto poi che l'eritrasma, che abitualmente si localizza alla regione inguino-scrotale, è una dermatomicosi dovuta alla *Nocardia minutissima* (Verdun 1912) che era stata chiamata da Burchardt (1859) *Microsporon minutissimum*). Anche in altre dermatosi: pitiriasi rosea, pitiriasi circinata e marginata (Vidal, Du Bois, Chevallier), psoriasi (Lang, Balzer, Eklund, ecc.), paracheratosi psoriasiforme (Brocq), sono state trovate delle Nocardie (o Actinomyces e Discomyces).

Altre affezioni in cui sono state rinvenute delle Nocardie sono: congiuntiviti, cheratiti (specialmente la « cheratite dei mietitori »), dacriocistite, osteo-periostite (Sartory, Meyer M. e J.), ascessi multipli sottocutanei (Foulerton, Hesse, Dor ecc.), ascesso del cervello e di altri organi (Eppinger, Baldoni, Brocq-Rousseu), adenite crurale (Jolly e Puyhaubert), prostatiti croniche (Rocek, Schwartz e Cancik), actinomicosi dell'apparato urinario (casi di Israel, Kunith, Neumann, Cohn, Cecil e Hill, ecc.).

Dalla milza di un ammalato di itterizia e di coliche epatiche Gibson (1920) isolò uno Streptothrix che porta il suo nome; e successivamente (1930) da casi di splenomegalia coltivò un'altra Nocardia che chiamò: *Nocardia splenica*.

Da organi linfatici: milza, gangli ecc. dei suini è stata coltivata da Trevisan (1889) una Nocardia detta *Pasteurella Thuillieri*, che determina in quegli animali il così detto « colera porcino ». La stessa Nocardia è stata da Rosenbach isolata da un'affezione cutanea umana a forma erisipelatoide (*Oospora Rosenbachi*, Sauvageau e Radais, 1892).

Ancora: da un'actinomicosi ghiandolare e ganglionare del bove è stato da Sani (1916) isolato l'*Actinomyces Lanfranchi;* dai gangli, reni e fegato di un dromedario Mason (1919) ha isolato uno Streptothrix che porta il suo nome; infine da ascessi delle regioni ghiandolari del collo dei bovini è stato coltivato da Brumpt (1910) l'*Actinobacillus Ligneresi* (o *Discomyces Ligneresi*) che è stato osservato pure nell'uomo (Ravolut e Pinoy).

Ma delle Nocardie sono state isolate anche dal sangue circolante. La possibilità di captare dei miceti dal sangue è già a priori ammissibile perchè

le ricerche sperimentali di vari AA. tra cui Jacono, Parise ecc., dimostrano che la via sanguigna è quella prevalentemente seguita da taluni miceti, come le nocardie, per la loro propagazione nell'organismo, anzi secondo Buschke e Harter le Nocardie si propagherebbero solo per via sanguigna. In vari momenti dell'infezione sperimentale blastomiceti, nocardie ed altre varietà di funghi patogeni sono stati isolati dal sangue da Krost, Moes e Stober ed altri.

In casi di infezione spontanea dell'uomo, varie volte sono state isolate Nocardie dal sangue circolante. Così Macfie e Ingram (1921) hanno isolato la *Nocardia cruoris* dal sangue del cuore di un indigeno morto ad Occra (Costa d'oro) di una malattia indeterminata rassomigliante all'encefalite letargica; Harris e Brown (1927) hanno isolato l'*Actinomyces pseudonecrophorus* in 6 casi di febbre puerperale; anche Heubner ha osservato casi di sepsi generalizzata da Nocardie.

E negli animali: la già ricordata *Pasteurella Thuillieri* è stata trovata anche nel sangue dei suini; lo *Streptothrix polycromogenes* è stato isolato dal sangue del cavallo da Vallée (1903).

Sono però questi — comunque — reperti rari.

A noi in due ammalati di endocardite ci fu dato di isolare dal sangue due ifomiceti che crediamo di poter ascrivere alle Nocardie.

La localizzazione sull'endocardio di questi miceti è un'evenienza assai rara a giudicare dal fatto che in tutta la letteratura della Nocardiasi umana è ricordato soltanto un caso di endocardite lenta da Streptotricea che è stato descritto da Wagner, Majorow e Steriopulo (1927).

Nel campo veterinario Luginger (1904) in Germania ha isolato un'altra Nocardia da due casi di endocardite nel bove: lo *Streptothrix valvulae destruens bovis*.

Il primo dei nostri casi è capitato all'osservazione di uno di noi (Alestra) cinque anni fa.

Caso I. — Si trattava di un giovane, Z. Alfredo, di a. 18, barbiere, entrato in Clinica il 13 aprile 1932. Nella sua anamnesi familiare e fisiologica non c'è nulla di notevole. Tra i precedenti morbosi dell'infermo troviamo una scarlattina nella prima infanzia. All'età di 8 anni cominciò a soffrire periodicamente di febbri elevate specialmente di notte con remissioni mattutine, che persistevano per una quindicina di giorni per poi scomparire per l'intervallo di 2 o 3 mesi. Tali periodi febbrili non si accompagnavano peraltro a disturbi degni di rilievo. Essi si ripeterono fino all'età di 10 anni, epoca in cui il paz. si ammalò di pleurite destra. Guarito dalla pleurite, anche le febbri predette non si ripresentarono più. Da allora, salvo insignificanti indisposizioni, il paz. è stato in buona salute. Tuttavia ha notato sempre di andare soggetto con grande facilità ad affanno di respiro quando si sottoponeva a qualche sforzo.

La malattia che lo portò in Clinica, era cominciata circa un mese prima. Il 15 marzo 1932 il paz. tornando a casa dal lavoro notò un malessere generale che l'obbligò a mettersi a letto subito. Ebbe brividi di freddo e febbre fino a 38°. Aveva anche male alla gola. Però al mattino seguente febbre e malessere scomparivano, sicchè poteva ritornare alle sue consuete occupazioni. Persisteva tuttavia un certo dolore alle fauci. La sera successiva fu ripreso da febbre con brividi, febbre che cadde durante la notte con discreta sudorazione. E così per 7 giorni di seguito e cioè fino al 22 marzo tutte le sere era colto da febbre sempre più elevata, accompagnata da brividi, e che scompariva al mattino. Essendosi poi aggravate le sue condizioni generali (astenia notevole), dal giorno 22 marzo fu obbligato al letto, con febbre remittente che toccava i 39°. Comparvero dolori articolari e muscolari diffusi, cardiopalmo. Per 21 giorni perdurò questo

stato di cose. Mai cefalea, appetito conservato. Alvo leggermente diarroico con feci verdastre. Minzione regolare con urine torbide.

All'ingresso in Clinica (13 aprile), l'inf. presentava obbiettivamente: temper. 39°; polso: 140, piccolo, molle, ritmico. Press. art.: Mx 105, Mn 55 (Riva-Rocci). Discreta dispnea.

Abito longilineo. Conformazione scheletrica regolare. Colorito della cute e delle mucose visibili molto pallido. Pannicolo adiposo scarso. Masse muscolari ipotrofiche e flaccide. Non linfoghiandole palpabili.

Torace ben conformato, mobile simmetricamente cogli atti respiratori. Fremito v. t. e suono plessico non alterati ad eccezione di una lieve ipofonesi alla base dell'emitorace D., dove è anche più limitata che dall'altro lato l'escursione del margine polmonare inferiore. Nulla di notevole all'ascoltazione su tutto l'ambito polmonare.

Cuore: discretamente ingrandito verso sinistra, itto al V spazio sull'emiclaveare. Non fremiti. Alla punta è udibile un soffio che segue immediatamente il 1° tono e che ha un'area di diffusione piuttosto circoscritta; il 2° tono sulla polmonare è accentuato e accenna allo sdoppiamento.

Apparato digerente: lingua impatinata al centro, arrossata ai margini. Alito fetido, piorrea alveolare con gengivite. Faringe arrossata. Tonsille alquanto ingrossate, senza essudato.

Addome a pareti ipertoniche, ma trattabile e indolente.

La milza, il cui polo superiore arriva al VII spazio sull'ascellare anteriore, deborda circa un dito dall'arcata costale ed è di consistenza normale.

Il fegato non appare ingrandito.

Sistema nervoso: nulla di notevole.

Ecco ora il risultato di alcuni esami praticati:

Esame morfologico del sangue: Gl. rossi N. 3.250.000. Hb. 74. Val .gl. 0,83. Gl. bianchi N. 18.000.

Formula leucocitaria: Linfociti 17 %; Monociti 2 %; Granulociti neutrofili 81 %, eosinofili 0, basofili 0. Qualche raro mielocita.

Esame dell'urina (del 13-IV): P. S. 1016. Albumina tracce evidenti. Zucchero ass. Urea 33,9 ‰. Cloruri 7 ‰. Urobilina pres. +++. Sedimento: diversi globuli bianchi e rossi.

Nel successivo esame dell'urina (del 19-IV) nel sedimento non si è però trovato più nulla di patologico, ed anche le tracce di albumina in seguito scomparvero.

Siero-agglutinazioni: negative per il tifo, paratifo A e B e melitense.

R. W.: negativa.

Intradermoreazione alla Mantoux: 1:5000 dubbia (± — — —).

Esame radioscopico del torace: ipocinesia del diaframma a D. con parziale obliterazione del seno costo-diaframmatico da questo lato. Ombre ilari accentuate. Cuore alquanto ingrandito specialmente nella sua sezione sinistra.

Reperti delle emoculture.

Ma l'esame più interessante e che francamente costituì una sorpresa è rappresentato dall'emocoltura.

Un'emocultura, infatti, eseguita lo stesso giorno dell'ingresso dell'inf. in Clinica (13-IV) diede sviluppo su piastra all'agar-sangue a 5-6 piccole colonie puntiformi, non superficiali, di un colore bruno-verdastro, colonie che per la loro grandezza ed il colorito rassomigliavano molto a quelle dello *streptococcus viridans*.

Il brodo non era intorbidato, ma presentava piccolissimi granuli depositati al fondo del matraccio, che si sollevavano agitando leggermente il liquido.

Un preparato allestito dal brodo e colorato col Gram dimostrò la presenza di cocchi allungati, tanto da assumere l'aspetto di cocco-bacilli e talora addirittura di corti bacilli, disposti a catena a guisa di streptococchi o streptobacilli. I singoli elementi avevano un diametro molto piccolo (circa 1/2 μ).

In talune però delle suddette catene cocco-bacillari apparivano intercalati degli elementi filamentosi più lunghi e più spessi degli altri elementi. Non si osservavano

ramificazioni. Il microbo era grampositivo, a patto però che non si insistesse molto nella decolorazione, perchè altrimenti perdeva il Gram.

Anche le colonie sviluppatesi su piastra all'agar-sangue, erano costituite dagli stessi elementi, i quali essendo ammassati erano meno facilmente distinguibili.

Trapiantato su agar glucosato il germe non crebbe. In brodo glucosato dopo 3 giorni si ottennero pochi piccoli grani bianco-grigiastri, debolmente aderenti alle pareti del tubo o raccolti al fondo: il brodo conservava la sua trasparenza limpida e non presentava alla superficie nè velo nè anello.

Un preparato a striscio ricavato dal brodo-glucosato e colorato col Gram, mostrava gli stessi elementi precedentemente descritti: era però più evidente la forma bacillare per quanto i bastoncelli fossero molto brevi e di diametro leggermente più grande rispetto a quelli ottenuti con la prima cultura; un po' più abbondanti erano inoltre gli elementi filamentosi.

Intanto si era fatta una seconda emocultura che confermò completamente la prima: il numero delle colonie ottenute però fu anche più scarso.

Nei successivi passaggi fatti in brodo glucosato e in brodo-siero per ottenere un arricchimento della cultura, il germe più non si riprodusse.

La cultura in anaerobiosi non fu tentata.

Benchè incompletamente studiato per le difficoltà incontrate nel coltivarlo, pure basandoci essenzialmente sui caratteri morfologici sopra descritti e sulle poche caratteristiche culturali accennate, possiamo dire che questo microrganismo presenta i caratteri fondamentali di una Streptotricea e cioè è un ifomicete che, secondo la classificazione di Castellani e Chalmers già ricordata, è ascrivibile alla famiglia delle *Nocardiaceae*.

Ritornando ora al nostro ammalato, egli nei primi otto giorni di degenza in Clinica, intanto che si eseguivano le suddette ricerche, presentò febbre elevata di tipo intermittente, che mentre di notte raggiungeva o sorpassava i 39°, al mattino scendeva a valori normali o pressochè normali. In questo periodo l'inf. non fu sottoposto ad alcun trattamento tranne dei cardioneurotici. Al 9° giorno di degenza fu iniziata una terapia con Septojod per via endovenosa a dosi progressive e forti: si cominciò con 10 cc. e si arrivò in 10 giorni alla dose di 90 cc. iniettati in due volte nelle 24 ore. Le iniezioni, biquotidiane, venivano sopportate benissimo dall'inf. Complessivamente furono iniettati 480 cc. di Septojod. La temperatura durante il trattamento andò gradatamente diminuendo nei suoi massimi giornalieri e alla fine della cura l'inf. si sfebbrò. Contemporaneamente la milza si ridusse di volume fino a non essere più palpabile.

Rimase il soffio sistolico alla punta, che sembrò anzi di aver acquistato carattere di una maggiore diffusibilità verso l'ascella, mentre il primo tono alla punta diventò più accentuato di prima. Con questo reperto cardiaco il paz. fu dimesso il 16 giugno, in ottime condizioni generali.

Il Paz. venne seguìto ancora per oltre due anni: a parte il reperto cardiaco, che rimase invariato, del resto continuò a star bene. Poi fu perduto di vista.

Riepilogando: in un soggetto probabilmente portatore di un vizio mitralico, febbricitante da circa 1 mese prima del ricovero in Clinica, con febbre di tipo intermittente-remittente, accompagnata da brividi di freddo, modiche sudorazioni, astenia cospicua, cardiopalmo, dolori muscolari e articolari, viene constatata al suo ingresso in Clinica una endocardite con insufficienza mitralica, e inoltre: tonsille tumefatte e arrossate, modico tumore di milza.

Due culture del sangue dell'inf. dànno sviluppo ad una Nocardia (Streptotricea).

L'inf. è guarito in seguito ad una cura intensa con Septojod. La malattia ebbe dunque un decorso acuto (essendo durata in tutto 48 giorni): fu evidente nel determinare la guarigione l'influenza benefica del trattamento jodico.

Questo caso si presta clinicamente a parecchi interrogativi, ad alcuni dei quali bisogna riconoscere che non siamo in grado di rispondere.

Anzitutto a che cosa erano dovute quelle febbri periodiche che il paz. ebbe dagli 8 ai 10 anni? Si può escludere la malaria perchè la febbre non aveva il carattere degli accessi malarici e perchè non risulta che il paz. sia stato mai in zona malarica. Verosimile potrebbe essere l'ipotesi di poussées febbrili di natura tubercolare, a punto di partenza eventualmente da qualche adenopatia ilare. L'essersi la malattia esaurita con una localizzazione pleurica, come nelle forme descritte da Pontano, e l'accentuazione delle ombre ilari ancora riscontrabile nel soggetto, pur non potendosi parlare di una tipica adenopatia, potrebbe stare in appoggio di questa ipotesi.

Ma più probabile ci sembra un'altra ipotesi, che cioè si trattasse di attacchi di endocardite ricorrente tanto più che in seguito il paz. è andato soggetto a facile dispnea e tachicardia da sforzo, che fanno pensare all'esistenza di una lesione cardiaca, probabilmente del vizio mitralico che fu trovato all'ingresso dell'inf. in Clinica. La infezione da streptotricea si sarebbe quindi impiantata su un endocardio già leso.

Ma ci si potrebbe anche chiedere: questa infezione micotica a carattere setticemico ha avuto veramente una localizzazione endocardica? Benchè non si possa dare un valore assoluto al reperto cardiaco perchè presumibilmente, come abbiamo detto, l'insufficienza mitralica preesisteva all'ultima infezione, tuttavia noi riteniamo che si debba ammettere una localizzazione endocardica del parassita perchè il cuore era il solo organo che presentava segni di sofferenza (cardiopalmo; polso molto frequente fino a 140 battiti al 1', piccolo, molle; pressione art. bassa: 105-55; dispnea), e perchè il reperto da vizio cardiaco si è alquanto modificato durante il decorso della malattia (il soffio sistolico si fece più intenso e più diffuso, il primo tono alla punta, che prima era in parte coperto dal soffio, divenne ulteriormente più accentuato del normale, probabilmente per una componente stenotica che si era aggiunta all'insufficienza mitralica).

Ci domanderemo ancora: quale è stata la porta d'ingresso del germe patogeno? Non possiamo dirlo con sicurezza: forse le tonsille (l'inf. accusò in principio della malattia mal di gola e presentava tonsille alquanto tumefatte e arrossate), forse il *focus* può essere stato nella piorrea alveolare, nella cui flora talvolta sono state trovate anche delle Nocardie (Goadby).

Alcuni momenti eziologici della malattia inoltre ci sfuggono: quale occasione ha avuto l'inf. di infettarsi? può avere contribuito a ciò il suo mestiere di barbiere?

Dati questi punti oscuri del quadro clinico della malattia e il non aver potuto studiare sufficientemente il fungo patogeno, questa osservazione era rimasta in... quarantena, ma essa acquista ora maggior luce da un altro caso di nocardiasi che abbiamo avuto occasione di osservare recentemente.

Caso II. — Questo secondo caso riguarda una donna, F. Eugenia, di a. 37, impiegata, entrata in Clinica il 14 marzo 1937. Riportiamo brevemente i principali dati clinici riferentisi a questa inferma e le ricerche eseguite.

Anamnesi. — *A. familiare*: Padre morto a 56 anni per malattia imprecisabile dopo lunga degenza all'ospedale. Sembra sia stato affetto da malattia mentale.

Madre morta a 54 a. per nefrite, ebbe due sole gravidanze, non aborti; la sorella della P. vive e gode buona salute.

Nulla a carico dei discendenti e collaterali.

A. fisiologica: Nata a termine da parto fisiologico, ha avuto allattamento materno, prolungato fino all'età di 18 mesi. Prima dentizione e primi passi come di norma. Ha frequentato le scuole fino al primo Istituto inferiore con buon profitto. Verso l'età di 18 anni ha iniziato a fare la dattilografa, occupazione che ha sempre continuato. Mestruata a 16 anni, i flussi sono sempre stati regolari per quantità, qualità e comparsa. Qualche perdita bianca. Appetito discreto, discreta bevitrice, non fumatrice. Alvo e minzione regolari. Ha abitato per diversi anni in ambienti molto umidi.

A. patologica remota: Riferisce di aver avuto il morbillo nei primi anni di vita. All'età di 8 anni circa, avendo febbre alta e dolori di gola e placche in corrispondenza del faringe, le fu praticata un'iniezione di siero antidifterico, dopo la quale in pochi giorni guarì. Nei due anni susseguenti, avendo nuovamente presentata la stessa sintomatologia, le furono praticate altre due iniezioni di siero. All'età di 9 anni subì l'asportazione della tonsilla faringea e in parte delle tonsille palatine.

All'età di 11 anni, avendo i familiari notato anomalie del battito cardiaco della bambina, la fecero visitare da un sanitario il quale la condusse da un clinico. Questi disse trattarsi di vizio cardiaco congenito. La paz. però, fino all'età di 25 anni, non ha mai avuto alcun disturbo riferibile all'apparato circolatorio, per quanto non si sia mai sottoposta alla vita di risparmio e di riposo consigliata dal clinico. All'età di 13 anni ammalò di pleurite essudativa D.

Riferisce di essere poi stata in buone condizioni di salute fino all'età di 25 anni: a questa età, in seguito ad un dispiacere veniva colta frequentemente da accessi di cardiopalmo accompagnati da tremori diffusi, cianosi al volto e perdita di equilibrio. La coscienza era perfettamente conservata. Tali accessi avevano brevissima durata e lasciavano alla P. forte cefalea.

Da un sanitario le fu consigliata una cura di digitale e strofanto. Tali medicamenti le procuravano un'agitazione generale per cui vennero subito sospesi. Dai detti disturbi guarì poi spontaneamente.

All'età di 32 anni fu colta da dolori diffusi e vaganti insorti improvvisamente, accompagnati da febbre molto alta preceduta da brivido e seguìta da sudorazione. Le articolazioni non erano nè dolenti nè tumefatte e libere nei movimenti. Comparve anche mal di gola e tosse: guarì dopo 8 giorni con salicilici.

Negli anni seguenti di tanto in tanto avvertì dolori fugaci, vaganti, simili ai precedenti, ma senza febbre.

Nella primavera del 1936 fu colta di nuovo da accessi di cardiopalmo. La P. riferisce che durante detti accessi aveva l'impressione che il cuore si arrestasse per qualche momento e poi riprendesse a pulsare molto violentemente. Un sanitario che visitò la P. in questo periodo, riscontrò aritmie extrasistoliche. Tali disturbi cessarono in seguito a cure di bromuro.

A. patologica recente: Nei primi del gennaio 1937, dopo un periodo di malessere generale e di inappetenza, fu colta da un violento dolore continuo all'emitorace S. posteriormente, con irradiazione anteriore. Tale dolore le si attenuava con applicazioni calde. Dopo qualche giorno il dolore si diffuse anche all'emitorace D. Persistendo tali dolori la P. si mise a letto e dopo pochi giorni, verso il 18 gennaio, fu colta da febbre sui 38°.

In seguito ad iniezioni di Naiodina prescrittele da un sanitario, il dolore scomparve; persistette però la temperatura febbrile che di tanto in tanto era accompagnata da brividi intensi.

Nei giorni seguenti la febbre si è mantenuta costante con remissioni di circa 1 grado; è comparso anche mal di gola con essudato sulle tonsille. Tanto la febbre che il dolore di gola non cedettero alle cure ed in queste condizioni è stata ricoverata in Clinica.

Esame obbiettivo. — Soggetto in condizioni di nutrizione discrete. Il pannicolo adiposo è abbastanza bene sviluppato, e le masse muscolari sono toniche e trofiche. Il colorito della cute e delle mucose visibili è roseo pallido. Si palpano delle piccole ghiandole nelle comuni sedi superficiali.

Appar. circolatorio: Il cuore è in sede ed ingrandito sia a destra che a sinistra. L'itto della punta non si vede e si palpa in corrispondenza del V spazio intercostale, un po' all'infuori dell'emiclaveare. Si palpa un intenso fremito sistolico nella regione medio-sternale, che si apprezza anche nel 2° spazio intercostale di sinistra. All'ascoltazione su tutti i focolai si ode un soffio sistolico, più intenso sulla regione medio-sternale e sul focolaio della polmonare.

Press. art. 98-65 (Riva-Rocci); P. 92 ritmico.

Appar. respiratorio: L'emitorace di D. posteriormente è più sporgente del sinistro. Durante gli atti respiratori gli emitoraci si espandono bene. Il f. v. t. è ben trasmissibile in tutto l'ambito toracico. I margini polmonari presentano delle escursioni un po' scarse. Alla percussione si nota una leggera ipofonesi alla base di destra. Alle basi di ambedue gli emitoraci, ma più abbondantemente a destra, si odono delle fini crepitazioni, scarsamente modificabili sotto i colpi di tosse.

Appar. digerente: dentatura in discrete condizioni, lingua umida. Fauci un po' arrossate con tonsille ipertrofiche e ricoperte da qualche puntina di essudato. L'addome è indolente, ma difficilmente trattabile per uno stato di contrazione delle pareti. Milza alquanto ingrandita; fegato debordante un dito dall'arco costale.

Sistema nervoso: nulla di notevole.

RICERCHE ESEGUITE.

I Esame cromocitometrico e morfologico del sangue (15-III):

Globuli rossi: N. 3.906.000; Hb. 50; Val. glob. 0,64.

Poichilocitosi con discreta anisocitosi; impilamento scarso. In lieve aumento i reticolociti.

Globuli bianchi: N. 14.880.

Formula leucocitaria: Linfociti 7 %; Monociti 4 %; Granulociti neutrofili 88 %, eosinofili 1 %.

II Esame morfologico del sangue (del 14-IV):

Globuli rossi: N. 3.193.000; Hb. 40; Val. glob. 0,63.

Discreta anisocitosi con poichilocitosi; discreta ipocromia; impilamento scarso. Non aumentati i reticolociti.

Globuli bianchi: N. 17.360.

Formula leucocitaria: Linfociti 18 %; Monociti 8 %; Granulociti neutrofili 73 %, eosinofili 1 %.

Piastrine: modica piastrinosi.

III Esame morfologico del sangue (dell'8-V):

Globuli rossi: N. 2.728.000; Hb. 30; Val. glob. 0,55.

Spiccata anisocitosi con evidente poichilocitosi; anisocromia con prevalente ipocromia. In lieve aumento i reticolociti. Varie emazie policromatofile.

Globuli bianchi: N. 14.880.

Formula leucocitaria: Linfociti 15 %; Monociti 6 %; Granulociti neutrofili 78 %, eosinofili 1 %.

Esame del sangue prelevato dal lobulo dell'orecchio (12-V):

Prima dello stropiccio: Globuli bianchi 21.680; Linfociti 20 %; Monociti 4 %; Granulociti neutrofili 74 %, eosinofili 1 %, basofili 1 %.

Dopo lo stropiccio: Globuli bianchi 48.360; Linfociti 23 %; Monociti 7 %; Granulociti neutrofili 68 %, eosinofili 1 %, basofili 1 %.

Siero-agglutinaz. per tifo, paratifo A e B, melitense: negative.

Reaz. Wassermann: negativa.

Esame dell'urina (17-III): colore: paglierino; reazione: acida; P. S.: 1014; albumina: assente; zucchero: assente; nel sedimento: abbondanti urati amorfi.

Parecchi esami successivi hanno dato reperti pressochè uguali, salvo la comparsa di tanto in tanto di alcuni globuli rossi e qualche globulo bianco.

Quantità giornaliera variante fra 600 e 1600 cc.

L'esame radiologico del torace (15-III) ha messo in evidenza: velamento diffuso del campo polmonare sinistro che si associa ad un opacamento basilare e ad una banda marginale abbastanza cospicua. Anche a destra la base è opacata: da ambo i lati il di-

segno polmonare è notevolmente accentuato specie alle basi, coi caratteri della stasi polmonare. L'ombra del cuore appare ingrandita specialmente verso destra. Come reperto accessorio si segnala la presenza da un lato della vena azigos.

Decorso. — Durante la degenza la febbre ebbe un andamento irregolare, fortemente remittente o intermittente, con massimi notturni oscillanti sui 38° e che qualche volta raggiungevano i 39°. Persistette per tutta la durata della malattia dolore alla gola, e di tanto in tanto si ebbe la comparsa di dolori puntori in varie parti del corpo. La pressione arteriosa massima si mantenne intorno a 100. Il polso su una frequenza di 100, ritmico, tranne in qualche giorno, in cui si notarono delle extrasistoli. Il reperto polmonare e cardiaco rimasero pressochè invariati per tutta la degenza e così pure il reperto splenico. Il fegato aumentò di volume e si stabilirono altri segni d'insufficienza circolatoria (cianosi, edemi agli arti inferiori e nelle parti declivi, ecc.).

Dal punto di vista terapeutico furono tentati: Rubiazol per via orale; Pulmosil per iniezioni, salicilato di sodio per via endovenosa, e poi Septoiod, pure per via endovenosa fino alla dose complessiva di 100 cc., oltre a preparati arsenicali, cardiotonici, ecc. senza alcun risultato.

La P. andò progressivamente aggravandosi divenendo sempre più pallida, cianotica, dispnoica, finchè si giunse all'*exitus* il 24 maggio.

Fu posta questa diagnosi clinica: endocardite lenta in morbo di Roger. Scompenso circolatorio con epatomegalia e stasi polmonare. Focolai broncopneumonici alle basi. Anemia secondaria.

Reperto anatomico. — Pleurite cronica fibroadesiva bilaterale con zone di sinechie e lacinie circoscritte. Polmone da stasi cronica con lieve edema diffuso ed infarti anemici in vario grado di evoluzione. Cuore con ipertrofia del ventricolo destro, endocar-

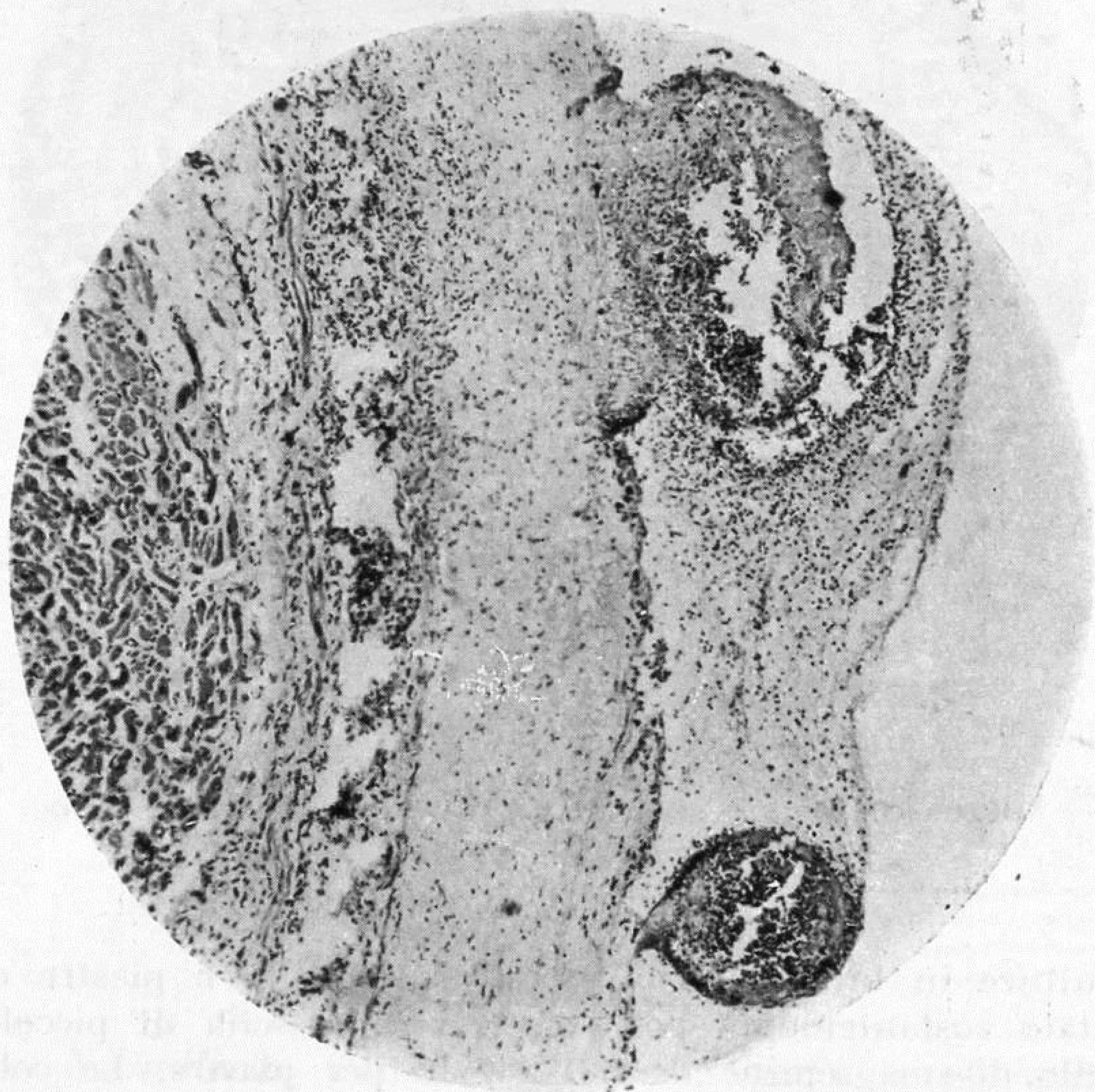


Fig. 1. — Sez. istol. del cuore: infiltrazione parvicellulare del miocardio, dell'endocardio e trombi in via di organizzazione connettivale con microascessi. (Color. eosina-ematossilina, obb. 2, oc. 8 x-H)

dite poliposa della valvola polmonare e del cono dell'a. polmonare. Foro di comunicazione interventricolare della parte membranacea, localizzato immediatamente al di sotto del foro aortico; in corrispondenza dei margini di detto foro si vedono degli ispessi-

menti circoscritti, indice di pregressa localizzazione endocarditica. Degenerazione grassa del miocardio, più spiccata a carico del cuore destro. Fegato in degenerazione grassa, milza coi caratteri di un tumore tossi-infettivo subacuto. Reni con impronta degenerativa parenchimale torbida, grossi ed edematosi. Sclerosi ed atrofia delle ovaie e dell'utero.

L'esame istologico del cuore ha dimostrato:

Infiltrazione parvicellulare del *miocardio* con dissociazione delle fibre muscolari, manicotti perivasali e cumuli di elementi parvicellulari tra le fibre.

Infiltrazione parvicellulare dell'*endocardio* con formazione di piccoli trombi alla superficie, alcuni dei quali in via di organizzazione connettivale (v. fig. 1).

Gli elementi cellulari d'infiltrazione sia del miocardio che dell'endocardio sono costituiti in gran parte da polinucleati neutrofili e qualche linfocita, inoltre da cellule connettivali di vario tipo.

Le formazioni polipose dell'endocardio appaiono costituite da ammassi di fibrina più o meno infiltrati di polinucleati neutrofili e cellule connettivali; in singoli punti profondamente situati, in prossimità della base d'impianto, si trovano addensati in gran numero dei polinucleati neutrofili: questi accumuli mostrano nella loro compagine delle zone chiare e presentano nell'insieme l'aspetto di accessolini (v. fig. 2).

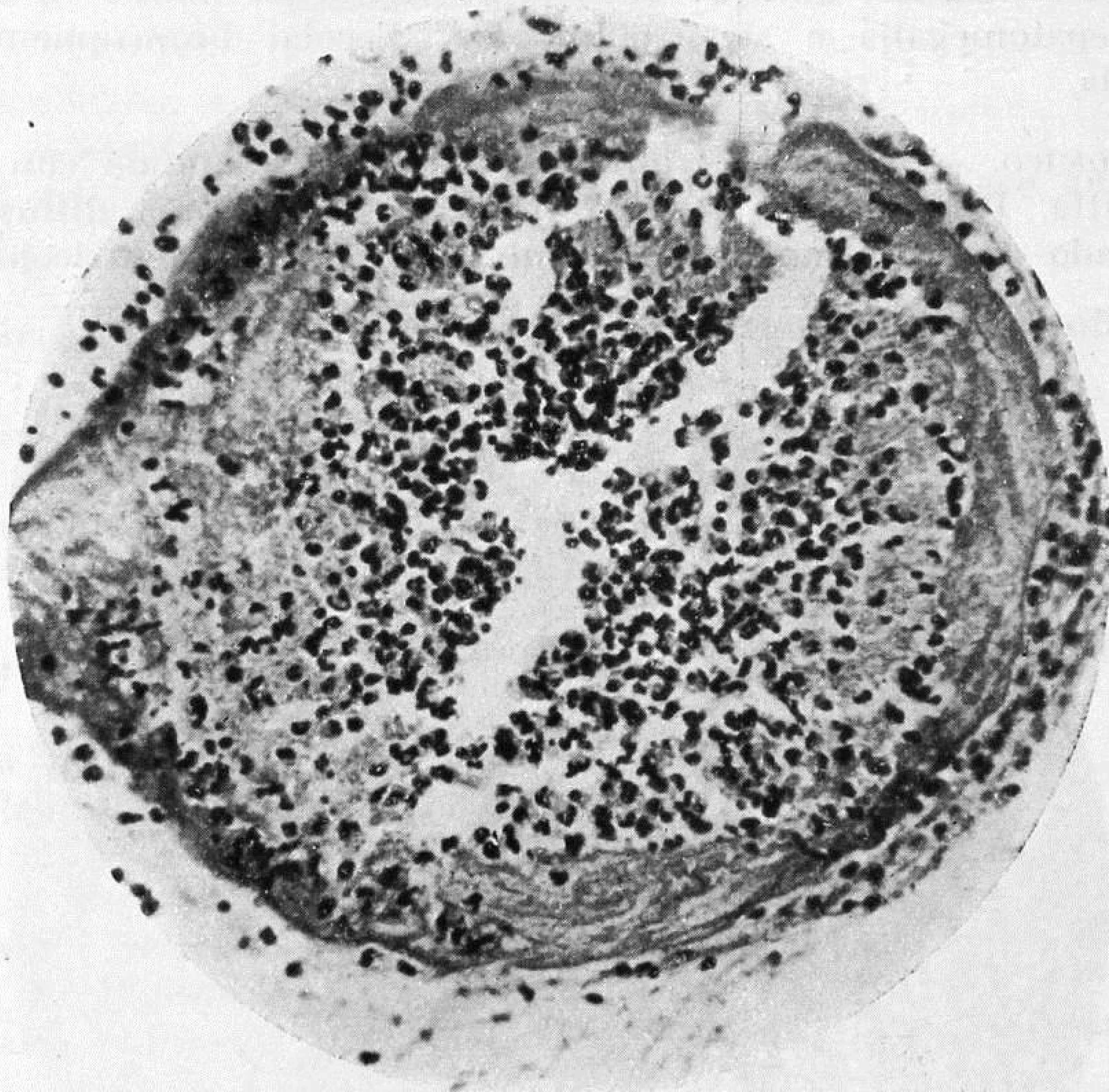


FIG. 2. — Microascesso a più forte ingrandimento (obb. 6, oc. 6 Kor.).

REPERTI DELLE EMOCULTURE.

Cinque emoculture in brodo, piastre di agar semplice e piastre di agar glucosato hanno dato risultato costantemente positivo, con la crescita di piccole colonie in numero variante nelle diverse semine da 5-6 a 8-10 per piastra. Le colonie si presentavano puntiformi, raggiungendo il massimo sviluppo in 48 ore, rimanendo di poi invariate per qualche tempo, per ridivenire in seguito meno evidenti; si presentavano nettamente tondeggianti, a limiti netti, senza tracce di emolisi.

Nelle prime due emoculture esse si presentavano di colorito grigiastro ed esaminate microscopicamente dimostravano di essere costituite di lunghi filamenti di tipo miceliale, gram-positivi e non acido-resistenti. Un trapianto in agar glucosato ha dato sviluppo a colonie micotiche, biancastre, rilevate, umide, molto aderenti al mezzo culturale, molto consistenti (v. fig. 3).

Nelle emoculture successive le piccole colonie che sono comparse sulle piastre di agar si mostravano costituite da cocchi gram-positivi con disposizione in gruppi o in brevi catene. Le colonie in agar glucosato non presentavano sviluppo maggiore che in agar semplice. La loro semina in brodo-siero dava luogo allo sviluppo a volte di cocchi con tipica disposizione streptococcica, a volte di cocchi con disposizione varia e specialmente stafilococcica. Lo sviluppo di tali trapianti in brodo-siero era rigoglioso con in-

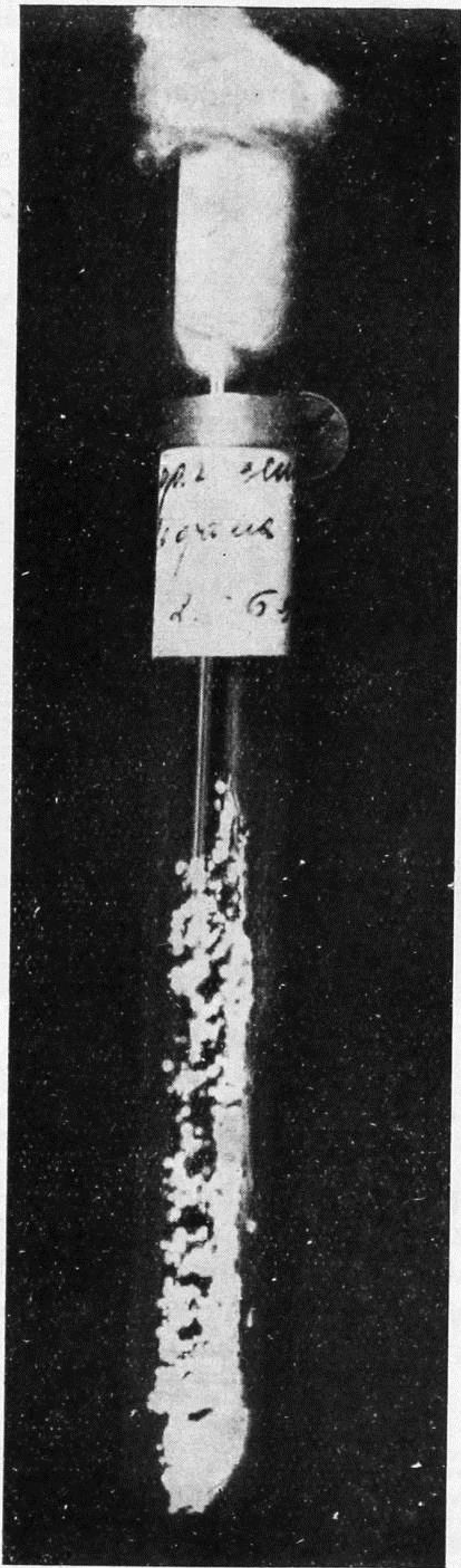


FIG. 3. — *Nocardiacea*. Cultura di 7 giorni con agar glucosato 1 %.

tenso intorbidamento del mezzo culturale e precipitazione al fondo del recipiente di un deposito abbondante.

Da notare che nelle ultime due emoculture le colonie hanno presentato nella piastra di agar, sia semplice che glucosato, un evidente colorito verdognolo. Tali colonie all'esame batteriologico si presentavano formate da cocchi con le stesse caratteristiche sopra notate. La semina in brodo-siero delle colonie derivate dalla quarta emocultura ha dato sviluppo a particolari formazioni streptococciche nelle quali alcuni elementi

della catena presentavano un aspetto allungato, fusato, a mo' di tozzo elemento miceliale della lunghezza di 6-8 micron, per uno spessore di 1 ½ micron (v. fig. 4).

Un trapianto in brodo glucosato e in agar glucosato di tali elementi ha dato sviluppo a formazioni filamentose gram-positive. Il mezzo liquido non si è intorbidato e solo si è avuta la comparsa di un lievissimo precipitato.

L'esame degli strisci praticato con questo materiale ha dimostrato la presenza dei seguenti elementi:

1) elementi filamentosi ondulati, della lunghezza sino a 60-80 micron, gram-positivi;

2) elementi filamentosi simili ai precedenti in parte gram-positivi ed in parte gram-negativi;

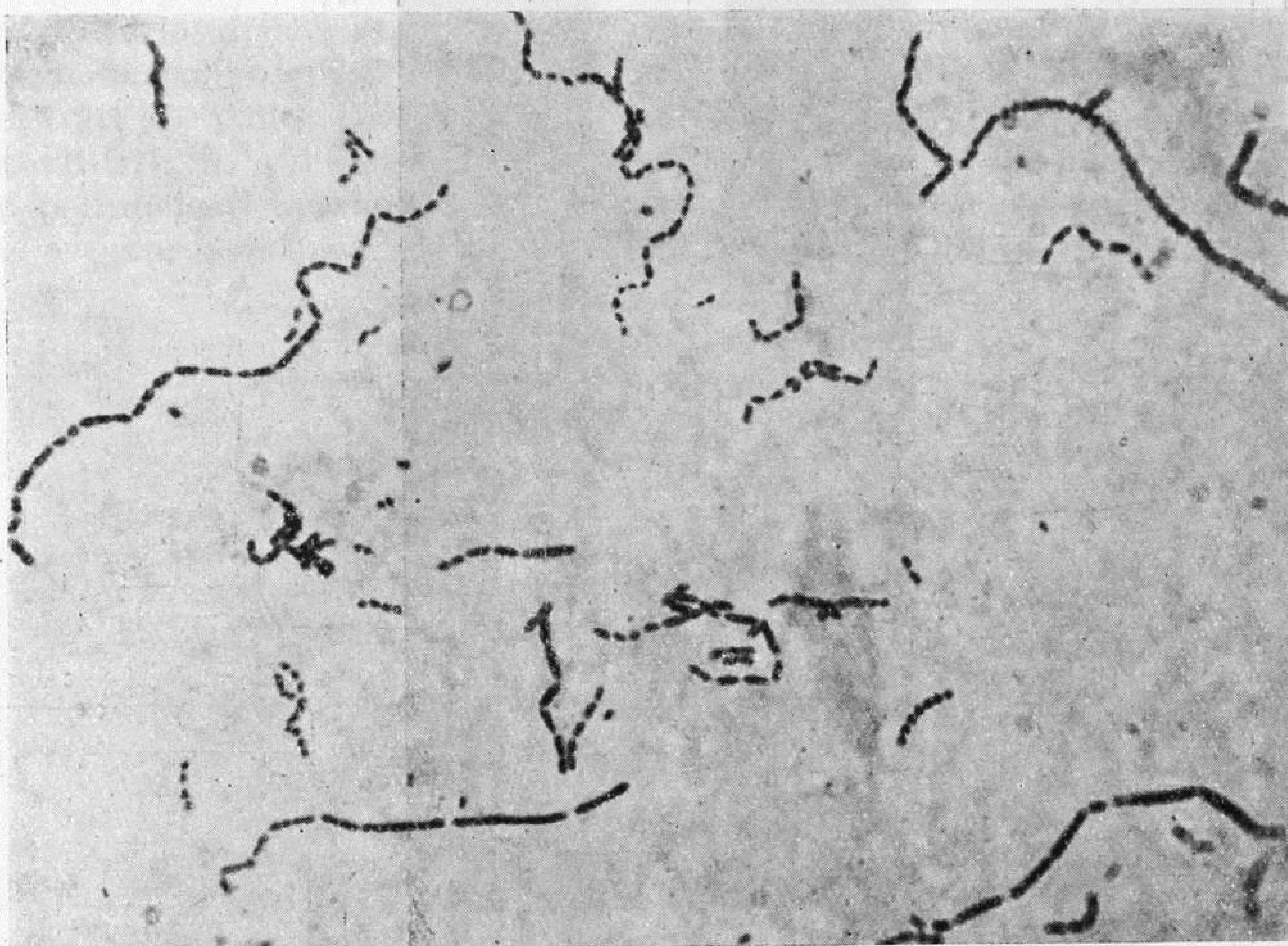


Fig. 4. — *Nocardiacea* (cultura in brodo-siero delle colonie ottenute dalla 4ª emocultura). Formazioni streptococciche alcune delle quali contengono degli elementi allungati; elementi filamentosi pure disposti in catena (imm. 1/15, oc. 6 comp. Kor.).

3) elementi filamentosi quasi completamente gram-negativi, ma con inclusioni gram-positive in forma di tozzi bacilli di varia lunghezza, così da dare l'aspetto di streptobacilli gram-positivi contenuti in elementi filamentosi gram-negativi;

4) elementi filamentosi gram-positivi presentanti su tutta la loro lunghezza granuli rotondeggianti, irregolari, di aspetto coccoide, costituenti un aspetto a corona di rosario, quasi come se degli streptococchi gram-positivi fossero inclusi nel filamento (gram-negativo) (v. fig. 5).

La prova della battericidia con siero della malata eseguita su culture in brodo-siero presentanti gli elementi di tipico aspetto streptococcico, ha dato esito negativo, nel senso che il sangue in toto defibrinato della malata non ha dimostrato alcun potere inibitorio sulla crescita dei germi, i quali anzi si sono ulteriormente sviluppati, assumendo però una disposizione esclusivamente stafilococcica.

La semina in brodo-siero delle urine della malata, pochi giorni prima dell'*exitus*, ha dato luogo allo sviluppo abbondante di cocchi con disposizione stafilococcica, i quali trapiantati in piastre di agar-sangue hanno determinato la comparsa di piccole colonie brune, nettamente delimitate, non emolitiche.

La cultura praticata post-mortem delle valvole cardiache in brodo semplice e brodo-siero ha dato sviluppo, scarso nel primo mezzo, abbondante nel secondo, a streptococchi formati da elementi piuttosto grossi, disposti in catene di 8-20 elementi, insieme con rare formazioni filamentose gram-positive. Un cc. di questa cultura inoculata per via

endovenosa nel coniglio e per via endoperitoneale nella cavia, determina la morte degli animali entro 24 ore.

All'autopsia del coniglio si rileva soltanto un'intensa congestione di tutti gli organi e specialmente della milza.

All'autopsia della cavia si rileva la presenza di abbondante essudato fibrinoso peritoneale.

Uno striscio di tale essudato mostra la presenza di numerosissimi elementi bacillari tozzi, di varia lunghezza e di rari elementi filamentosi, tutti gram-positivi, insieme con numerosi streptococchi di aspetto eguale a quelli della cultura inoculata.

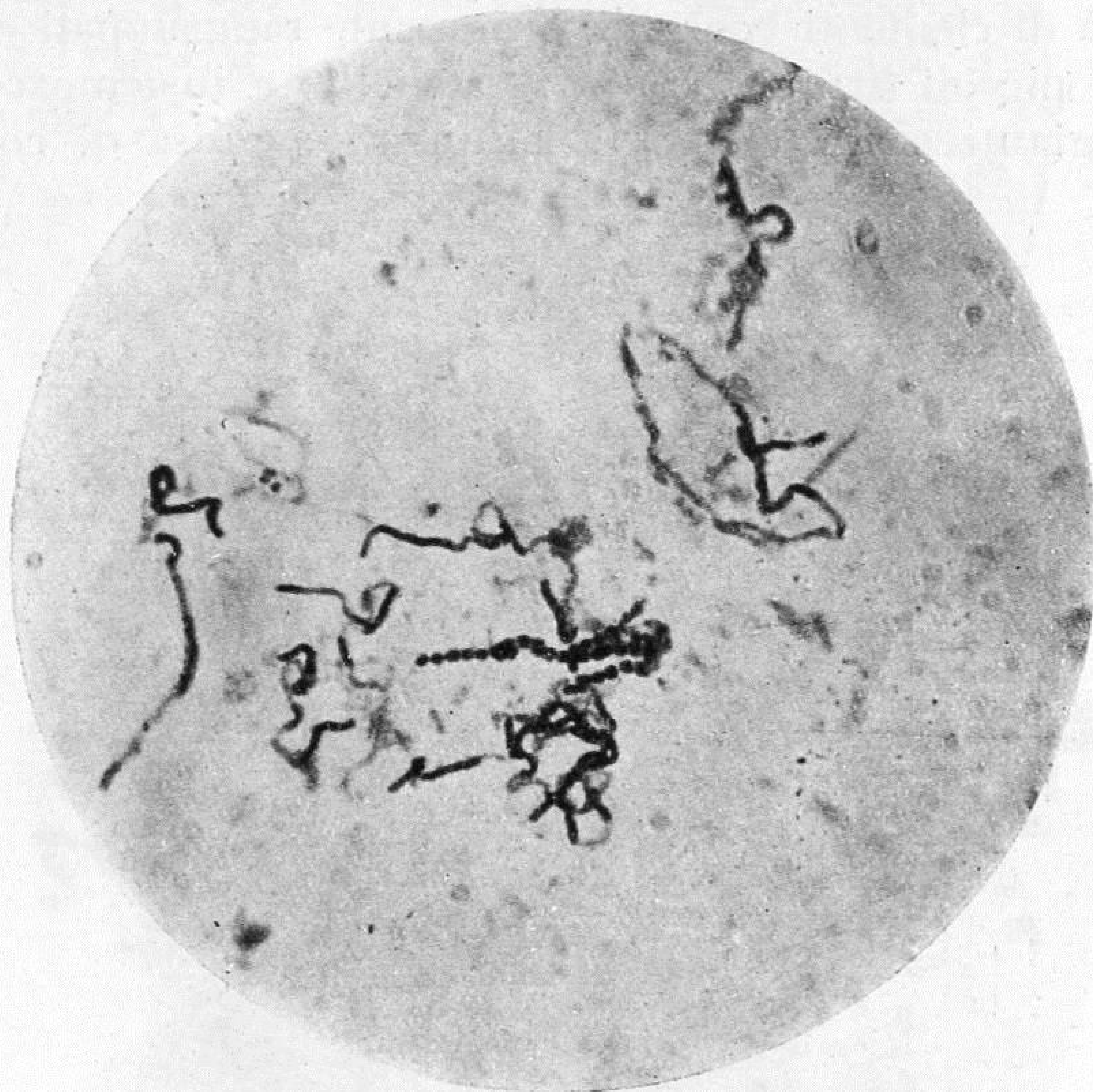


FIG. 5. — *Nocardiacea* (da cultura in brodo glucosato). Polimorfismo: elementi filamentosi grampositivi, elementi filamentosi gramnegativi, elementi filamentosi in parte grampositivi e in parte gramnegativi, elementi bacilliformi, elementi coccoidi. (imm. 1/15, oc. 4 comp. Kor.).

La semina del materiale in brodo-siero e brodo glucosato dà luogo allo sviluppo di elementi streptococcici simili ai precedenti, insieme con forme bacillari e forme filamentose.

Benchè questo germe polimorfo sia ancora oggetto di studio, i dati esposti permettono di affermare che si tratta di un micete appartenente alla famiglia delle *Nocardiaceae*.

Riepilogando: in una donna portatrice di un vizio cardiaco congenito (comunicazione interventricolare o m. di Roger), si è manifestata una endocardite che ha presentato il quadro clinico dell'endocardite lenta.

La diagnosi clinica di endocardite lenta si basava sui seguenti caratteri: febbre irregolare, ma prevalentemente di tipo intermittente, talvolta accompagnata da brividi; decorso protratto per 5 mesi, gradatamente ingravescente; tumore di milza; ematuria microscopica; prova dello strofinio del lobulo dell'orecchio positiva (con aumento al quadruplo del numero assoluto dei monociti rispetto al valore iniziale); scompenso cardiaco con progressiva insufficienza circolatoria, che condusse all'*exitus*.

Mediante cinque emoculture si è costantemente isolata dal sangue della paz. una Nocardiacea (Streptotricea), che, dopo il decesso dell'inf., si è potuta coltivare anche dalle valvole cardiache colpite dal processo endocarditico.

La dimostrazione della presenza del micete nell'endocardio c'è stata offerta anche dal reperto molto interessante dei preparati istologici. La colorazione col metodo di Gram dei preparati allestiti dal cuore ha infatti dimostrato nelle zone più superficiali dell'endocardio e nelle masse di fibrina una notevole quantità di elementi coccoidi variamente raggruppati e disposti (isolati, a coppie, a piccoli gruppi, a brevi catenelle) e insieme con questi elementi rotondeggianti altri elementi allungati a guisa di corti bastoncini (v. fig. 6).

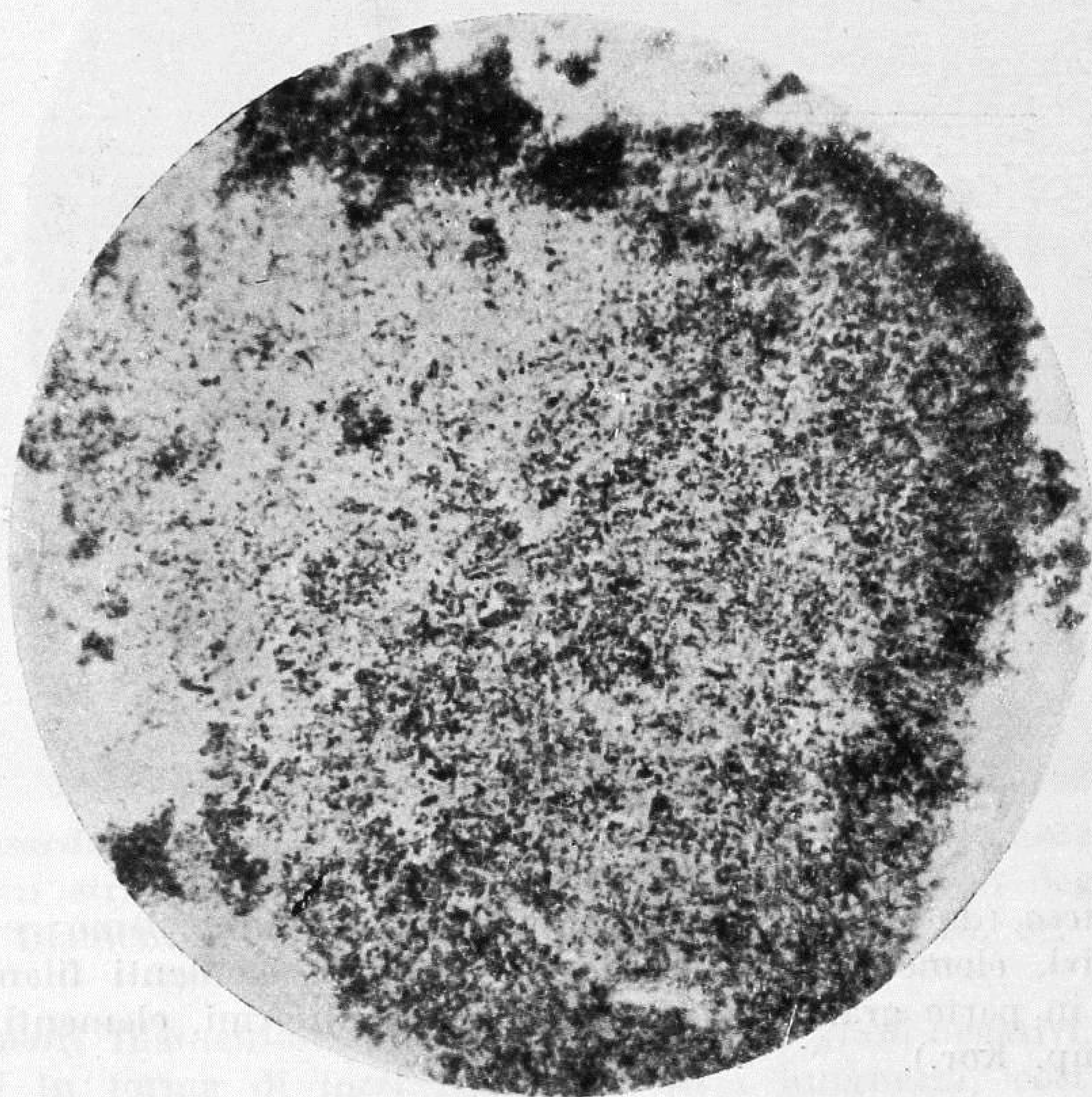


Fig. 6. — Sez. istol. di un trombo dell'endocardio: ammassi di elementi cocciformi e bacillari (color. col Gram, imm. 1/15, oc. 4 comp.).

Nelle zone più profonde, invece, dell'endocardio e tra le fibre muscolari del miocardio abbiamo potuto osservare degli elementi filamentosi gram-positivi della lunghezza di 10-20-30 μ e dello spessore di circa 1 μ, per lo più ondulati, senza ramificazioni (v. figg. 7 e 8). Questi elementi filamentosi, che in alcuni punti erano molto addensati, mentre in altri punti erano rari, presentavano un aspetto uguale a quello dei filamenti che avevamo ottenuto nelle culture del parassita e pertanto riteniamo indubbio che si tratti di miceli del fungo da noi isolato.

In singoli punti, a dimostrare che anche gli elementi coccoidi sono forme dello stesso germe, che, come abbiamo detto, mostra un notevole polimorfismo, abbiamo trovato insieme con elementi cocciformi e bacillari an-

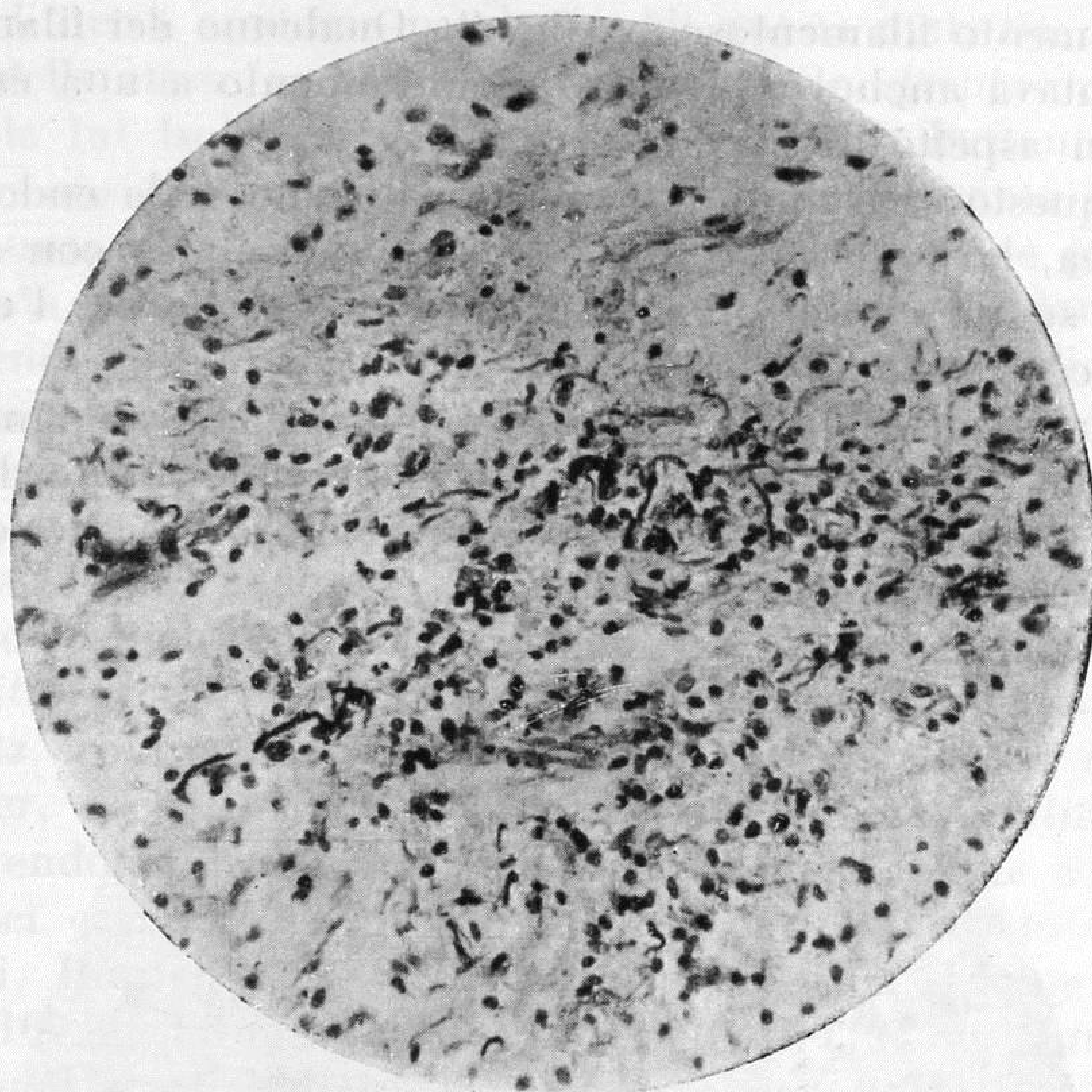


FIG. 7. — Sez. istol. del miocardio ed endocardio: elementi filamentosi del micete (color. col Gram, obb. 6, oc. 8 x-H).

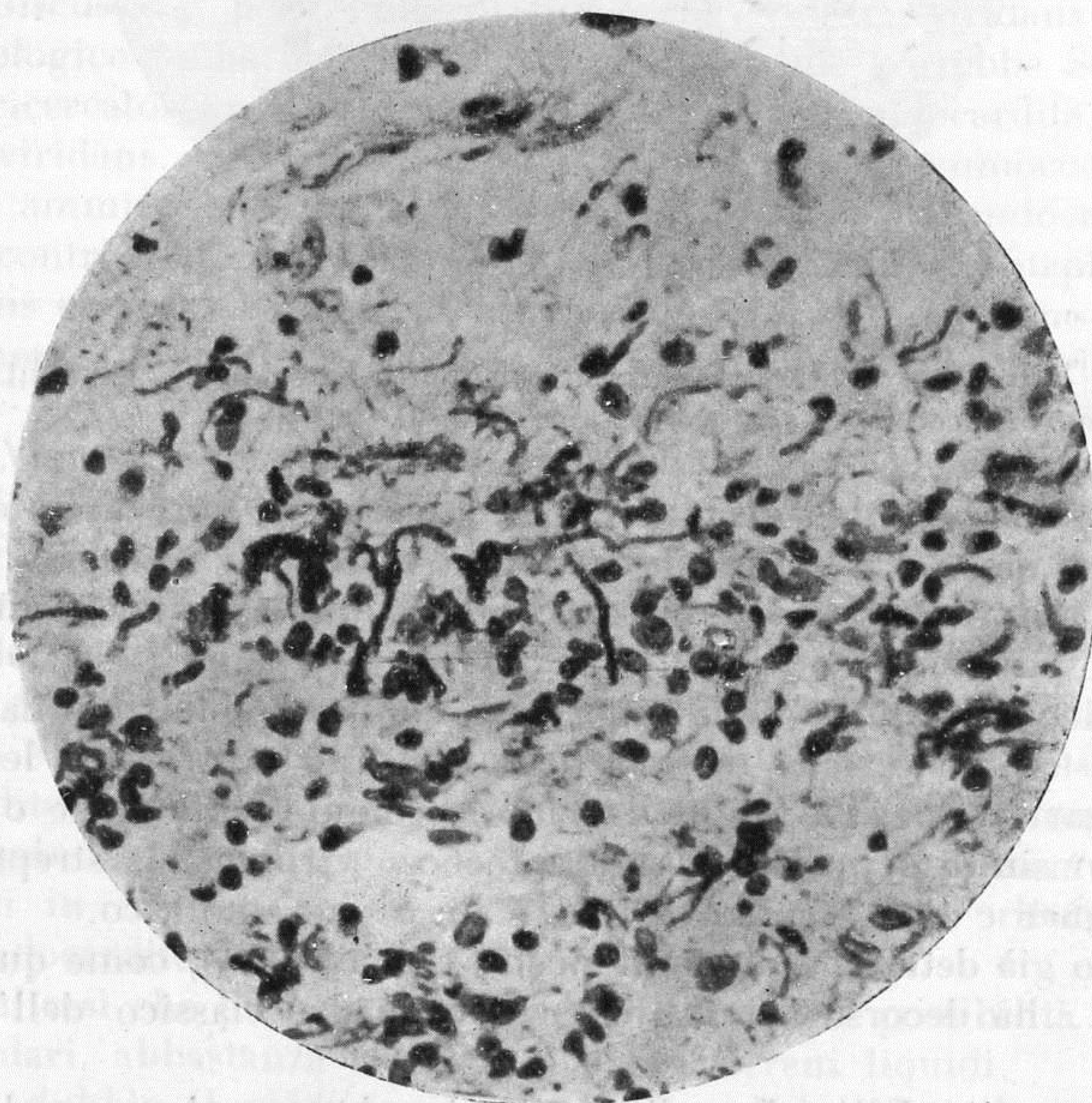


FIG. 8. — Un punto del preparato precedente ingrandito al doppio.

che qualche elemento filamentoso (v. fig. 9). Qualcuno dei filamenti miceliali osservati presentava anche un leggero rigonfiamento a una estremità, tanto da assumere un aspetto di clava.

Anche in questo caso dunque l'agente patogeno della endocardite è stato una streptotricea, la quale — e qui possiamo affermarlo con sicurezza — si era impiantata su un cuore in condizioni patologiche per l'esistenza di un vizio cardiaco congenito.

Come abbiamo detto, nella letteratura medica che abbiamo potuto consultare, abbiamo trovato solo un altro caso di endocardite da streptotricea nell'uomo, che è stato descritto da Wagner, Majorow e Steriopulo, e che è decorso come un'endocardite lenta.

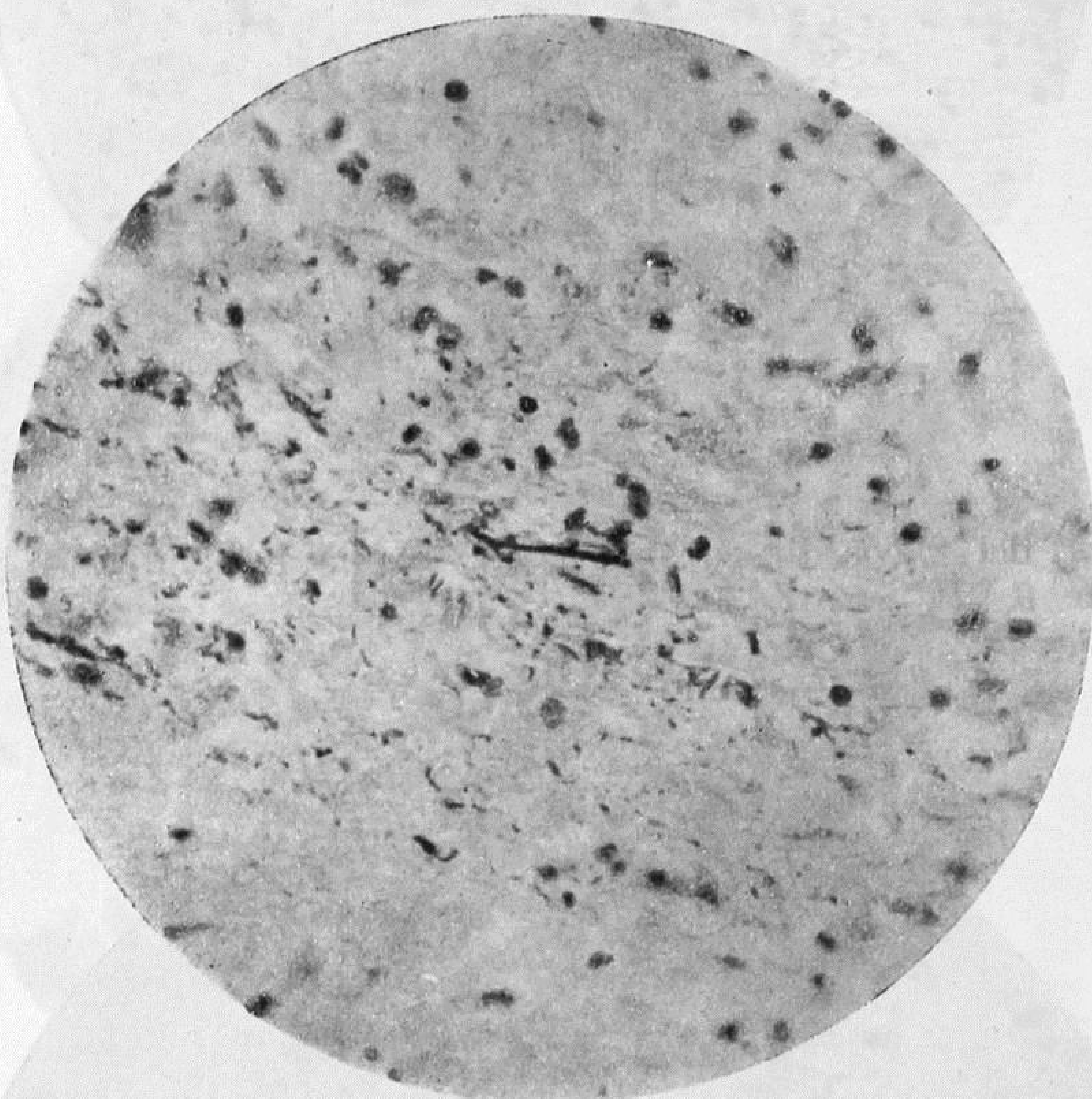


Fig. 9. — Sez. istol. del cuore: presenza di elementi coccoidi, di elementi bacilliformi e di elementi miceliali (color. col Gram, obb. 6, oc. 4 Kor.).

La streptotricea isolata da questi AA. presentava pure un notevole polimorfismo e si mostrava facilmente in forma di cocchi. Lo stesso germe venne coltivato dai ventricoli laterali del cervello, dalle cavità cardiache, dalla milza.

Un particolare carattere che differenzia questa streptotricea da quelle isolate da noi sta in ciò: che mentre in entrambi i nostri casi le culture in piastra di agar-sangue, davano delle piccole colonie verdognole o bruno-verdastre, molto simili a quelle dello streptococco viridans, la streptotricea isolata da Wagner e Coll. mostrava invece un alone emolitico.

Abbiamo già detto che anche il nostro secondo caso, come quello di Wagner e Coll., ha decorso clinicamente col quadro classico dell'endocardite lenta.

Ora a proposito dell'endocardite lenta ricorderemo che secondo lo Schottmüller, il quale ha delineato magistralmente nei suoi più importanti carat-

teri il quadro clinico e anatomo-patologico di questa malattia, l'agente eziologico specifico della stessa sarebbe esclusivamente lo *streptococcus mitior seu viridans*, già da lui isolato e descritto sin dal 1903. Pertanto l'endocardite lenta dovrebbe considerarsi come una malattia perfettamente individualizzata non solo dal punto di vista clinico-anatomico, ma anche, e particolarmente, dal punto di vista etiologico. Secondo il citato A. lo str. viridans non può impiantarsi sull'endocardio sano, ma si localizza sull'endocardio se questo sia stato leso da una precedente endocardite.

L'importanza etiologica dello str. viridans nell'endocardite lenta non è dubbia. Essa è stata confermata da numerosi AA., tra i quali: Jochmann, Mayer, Kinsella, Debrè, Vaquez, Marchiafava, Ceconi, Löwenhardt, Müller, Micheli, Vezzi e Declich, Ruggeri, Ceresoli, ecc.

Lo *Str. mitior s. viridans*, che deve essere identificato con lo *Str. parvus* di Lenhartz, con lo *Str. gracilis* di Litten, col *Coccus endocarditis* di Libman e Celler, e che è molto simile allo *Str. anhaemoliticus*, venne isolato in casi di endocardite lenta in percentuali elevatissime e da alcuni AA. nella totalità dei casi da essi osservati. Così Löwenhardt lo isolò nell'84 % dei suoi malati, Horder nel 90 %, Salus nel 90 %, I. Kriege e Friedländer e Kastner nel 100 %, Libman nel 95 %, Baehr nel 94 %, Murray nell'80 %, Boetz 10 volte su 11 casi, Vallardi 6 volte su 6 casi, Rolly 13 volte su 15 casi, Natali 7 volte su 11, Ceresoli 12 su 15, Micheli 11 su 16, Andrei 5 su 7. Per contro altri AA. ebbero percentuali assai meno elevate come Curschmann che lo riscontrò una volta su 12 casi, Jungmann 6 volte su 100, Clawson e Bell 22 volte su 80.

Molto discussa è però l'affermazione che lo Str. viridans rappresenti l'agente etiologico unico dell'endocardite lenta, come vorrebbe Schottmüller. Non pochi ricercatori infatti hanno isolato da casi di endocardite lenta germi diversi dal viridans. Così Lenhartz riscontrò anche il pneumococco e lo stafilococco e ammise che essi potessero essere causa di endocardite lenta; Libman riscontrò nel 5 % dei casi il bacillo di Pfeiffer, Stephan 1 volta il diplococcus crassus, Vaquez e Curschmann e Gęssler isolarono il pneumococco, Clemente un proteus, Costa e Boyer, Tidor, Battler degli enterococchi, Dikson e Wiburn dei diplococchi capsulati, Adler un corynebatterio anaerobio, Vigaud e Bonn un b. pseudodifterico; Curschmann, Lampe, Stahl, Kreider, Berewolenski, Gusartschik, Heilig isolarono degli streptococchi emolitici, Gessler, Stahl, Schulten, Kuster, Heilig degli stafilococchi, Kämmerer e Wegenes il micrococcus flavus, Perfiljewa-Wolpoh il micrococco tetrageno, Hermann una volta un paratifo, due volte dei meningococchi.

È vero che nella valutazione dei reperti bacteriologici avuti nell'endocardite lenta è necessario tener presente, come fa notare Micheli, che i limiti fra endocardite lenta e endocardite settica acuta e subacuta non sono sempre netti e quindi può permanere il dubbio che una parte almeno dei reperti batteriologici in discussione sia da ascriversi a casi non riferibili sicuramente all'endocardite lenta.

È vero altresì che bisogna tener presente anche la possibilità di inquinamenti secondari, abbastanza facili, specie nei terreni liquidi.

E senza dubbio il valore etiologico dei germi isolati deve essere considerato anche sotto il punto di vista della possibilità di transitorie batterie-

mie o di vere infezioni secondarie concomitanti (Lehmann, Andrei), in quanto è noto che in varie malattie infettive si possono riscontrare in circolo germi i quali, pur non essendo specifici della malattia fondamentale, rappresentano gli agenti di un'infezione concomitante o secondaria, essendo favoriti nel loro impianto dalla diminuzione dei poteri difensivi dell'organismo per effetto della malattia primitiva.

Ma, malgrado tutto ciò, di fronte alla teoria unicista dello Schottmüller, numerosi sono gli AA. che ritengono invece essere l'endocardite lenta una malattia ad etiologia multipla, potendo cioè essere prodotta dai più svariati germi patogeni.

Anche noi riconosciamo che l'agente etiologico di gran lunga più frequente e più importante dell'endocardite lenta è lo streptococco viridans, ma dobbiamo nello stesso tempo ammettere che anche altri germi possono dare il quadro clinico della malattia anzidetta.

Nel caso che abbiamo or ora esposto e che ha decorso tipicamente come una endocardite lenta, l'agente patogeno da noi trovato è stato, come abbiamo detto, una Nocardia, che noi abbiamo per cinque volte isolata con la cultura del sangue dell'infermo. La costanza e l'esclusività del reperto ci rendono certi che non si tratta di un inquinamento banale, ma che il germe isolato deve essere considerato come l'agente etiologico della malattia, tanto più che lo stesso germe è stato pure coltivato dalle valvole cardiache, si è dimostrato molto virulento per gli animali, ed è stato ritrovato nelle sezioni istologiche del cuore del nostro soggetto.

Riassumendo: in due casi di endocardite noi abbiamo potuto isolare ripetutamente dal sangue degli infermi una Nocardiacea (streptotricea). Nel primo caso trattavasi di una endocardite a decorso acuto, nel secondo caso l'endocardite ha avuto un decorso subacuto.

Nell'uno e nell'altro caso il fungo patogeno si è impiantato sopra un endocardio già leso da una precedente affezione morbosa: ciò possiamo con sicurezza affermarlo specialmente per il secondo caso, in cui esisteva un vizio cardiaco congenito.

Dal punto di vista clinico il primo caso, decorso acutamente, non ha mostrato alcuna particolarità degna di nota che lo differenzî da altri casi di endocardite acuta a etiologia diversa; il secondo caso ha presentato un decorso ed un complesso sintomatico perfettamente simili a quelli dell'endocardite lenta, che rappresenta un'entità morbosa ben definita clinicamente. La febbre in entrambi i casi è stata di tipo prevalentemente intermittente con massimi tra 38° e 39°, accompagnata talora da brividi di freddo, ma con scarse sudorazioni. In entrambi gli ammalati si è avuto un modico tumore di milza. L'esame morfologico del sangue ha dimostrato una leucocitosi neutrofila. Non possiamo indicare qual'è stata la porta d'entrata del germe patogeno: si può solo sospettare che essa sia stata costituita dalle tonsille poichè tutti e due gli infermi hanno accusato al principio della malattia dolore alla gola e presentavano tonsille tumefatte e arrossate.

La diagnosi differenziale quindi con altre endocarditi a etiologia differente si fonda esclusivamente sul reperto batteriologico. Noi siamo perfettamente sicuri che nei nostri due casi le Nocardie isolate dal sangue degli

infermi non erano dovute ad inquinamento per la costanza e l'esclusività del reperto nelle ripetute emoculture praticate.

Nel primo caso furono due le emoculture eseguite con reperto perfettamente uguale. In questo infermo c'è poi anche un dato clinico non trascurabile che parla in favore dell'etiologia micotica dell'endocardite: il criterio cioè *ex juvantibus* essendo l'infermo guarito in seguito ad una cura iodica intensiva.

Nel secondo caso furono cinque le emoculture praticate con esito positivo, e benchè il micete abbia dimostrato un notevole polimorfismo, tuttavia in tutte e cinque le emoculture esso era identificabile per una Nocardia. Lo stesso fungo fu poi coltivato post-mortem dalle valvole cardiache.

Dal punto di vista anatomo-patologico in questa inferma venuta a morte si rilevava macroscopicamente a carico del cuore, oltre al vizio congenito, una forma di endocardite poliposa delle valvole polmonari e del cono dell'arteria polmonare.

Molto interessante è stato l'esame istologico del cuore non tanto per le lesioni anatomiche riscontrate, quanto perchè ha dimostrato la presenza del fungo nei tessuti del cuore stesso.

Le alterazioni anatomo-patologiche del miocardio e dell'endocardio non avevano nulla di caratteristico. Si notava infiltrazione parvicellulare del miocardio, con cumuli di polinucleati tra le fibre muscolari, infiammazione dell'endocardio con formazione di piccoli trombi, alcuni dei quali in via di organizzazione e contenenti nel loro interno dei microascessi.

Con opportuna colorazione dei preparati istologici si potè dimostrare tra le fibre del miocardio, nell'endocardio e nei trombi la presenza di un micete che presentava lo stesso aspetto e lo stesso polimorfismo della Nocardia ottenuta con le culture, con la quale pertanto si deve identificare.

Infine per quanto riguarda il quesito della unicità o pluralità etiologica dell'endocardite lenta, a cui abbiamo accennato, noi, pur riconoscendo nello streptococco viridans l'agente di gran lunga più frequente e quindi più importante della malattia, tuttavia crediamo di poter affermare in base ai dati desunti dalla letteratura e al caso clinico sopra illustrato, che esso non ne è l'agente esclusivo, o per lo meno che il quadro clinico dell'endocardite lenta può essere determinato in casi meno frequenti da diversi altri germi, fra cui talvolta anche delle Nocardiacee.

RIASSUNTO.

Gli AA. in due ammalati affetti da endocardite hanno potuto isolare dal sangue con ripetute emoculture due miceti della famiglia delle *Nocardiaceae*. Il primo caso ha avuto un decorso acuto e l'infermo è guarito in seguito a una intensa cura jodica; il secondo caso ha presentato la sindrome e il decorso dell'endocardite lenta e l'inferma è deceduta per insufficienza circolatoria. In entrambi i casi preesisteva un vizio cardiaco. Dal punto di vista clinico non si sono rilevati caratteri peculiari tali da far differenziare queste endocarditi da altre forme di endocarditi acute e subacute: la diagnosi etiologica è quindi esclusivamente affidata al laboratorio.

Nell'inferma venuta a morte la stessa Nocardia ottenuta con le culture potè essere dimostrata nelle sezioni istologiche del cuore.

Discutendo poi dell'etiologia dell'endocardite lenta gli AA. non accettano la teoria unicista dello Schottmüller, ma mentre riconoscono nello *streptococcus viridans* l'agente etiologico di gran lunga più frequente e più importante della malattia, ammettono che anche altri germi, tra cui delle Nocardie, possono dare lo stesso quadro clinico.

BIBLIOGRAFIA.

Sull'argomento delle *Nocardie patogene* per l'uomo e per gli animali i dati bibliografici sono stati in buona parte tratti dalle abbondanti e accurate citazioni contenute nel pregevole libro di

A. NANNIZZI. *Repertorio sistematico dei miceti dell'uomo e degli animali*, che fa parte del *Trattato di Micopatologia umana* diretto da G. POLLACCI, di cui costituisce il Vol. IV. Siena, 1934.

V. poi anche i seguenti:

ATTANASIEW. Centralblatt f. Bakteriol., Bd. 4, 1888.
BALDONI. Giorn. della R. Soc. Ital. d'Igiene, 1919.
BELLUCCI. *Di alcuni importanti reperti micotici in oto-rino-laringologia*. Siena, 1925.
BOERI G. e JACONO I. *Micosi dell'apparato respiratorio*. Ed. Idelson, Napoli, 1932.
BOSTROEM. Zieglers Beitr., Bd. 9, 1890.
BRUMPT. *Précis de Parasitologia*. Paris, 1927.
BUSCHKE. *Die Blastomycose*. Bibl. Med., Stuttgart, 1902.
CARPANO M. Rivista di Parassitologia, vol. 1, n. 2, 1937.
CASTELLANI A. *Manual of tropical Diseases*. Ed. Tindall, London, 1903-1919.
ID. *Fungal diseases of the tonsils*. London, 1930.
CASTELLANI and CHALMERS. *Manual of tropical Medicine*, III ed. London, 1919.
CATTANEO e OLIVA. *Dei miceti trovati sul corpo umano*. Milano, 1888.
CAVARA. *Le micosi oculari*. Siena, 1928.
CIFERRI e REDAELLI. *La sistematica moderna degli Actinomycelales*. Milano, 1929.
CLAYPOLE. Journ. of exp. Medic., vol. 17, 1913.
EPPINGER. Zieglers Beitr., Bd. 9, 1890.
FOULERTON. Transact. of the pat. Soc. of London, 1902.
ID. Lancet, 8 febbr. 1913.
GRIGORAKI. *Recherches sur les Dermatophytes*. Paris, 1924.
GUÉGUEN. *Les champignons parasites de l'homme et des animaux*. Paris, 1924.
HARTER. C. R. Soc. Biol., genn.-marzo 1908.
ISRAEL. Deutsche Med. Wochenschr., n. 9, 1889.
MACFIE and INGRAM. Americ. Trop. Med. a. Parasit., t. IV, 1921.
NOCARD. Récueil de Médic. vet., 1892-1893.
OTTOLENGHI. *Microparassiti vegetali*. Torino, 1923.
PARISE N. Giornale Ital. di malattie esotiche e tropicali, n. 8-9, 1935.
PETRUSCHKY. *Hand. d. path. Mikroorgan.* 2a ediz., 1913.
POLLACCI G. *Miceti del corpo umano e degli animali*, I-III, Siena, 1921-1923.
POLLACCI e NANNIZZI. *I miceti patogeni dell'uomo e degli animali*. Siena, 1922-1930.
PUNTONI V. e LEONARDI D. Rendic. della R. Accad. Naz. dei Lincei (Roma), vol. 20, fasc 12, 1934.
SARTORY. *Les champignons parassites de l'homme et des animaux*. Ed. Le François, Paris, 1920-1923.
ID. Soc. Biologie, 11 febbr. 1921.
SAUVAGEAU e RADAIS. Ann. Inst. Pasteur, 1892.
SCHLEGEL. *Handbuch d. pathol. Mikroorg.*, Bd. 5, 1913.
SCHIASSI. Boll. Scienze Mediche, n. 4, 1927.
VAN LOGHEM. Zentralbl. f. Bakter. Parasit u. infekt. Krank., Bd. 40, 1906.

VUILLEMIN. *Les champignons. Essai de classification.* Paris, 1911.
ID. *Campignons parasites et mycoses de l'homme.* Paris, 1931.
WAGNER, MAJOROW e STERIOPULO. Runk. Klin., Bd. 8 (riassunto dalla: Kongresszeitung f. inn. Med., p. 671, 1928).
WOLF u. ISRAEL. Arch. f. Hygiene, Bd. 151, 1898.

Sull'argomento dell'*etiologia dell'endocardite lenta* vedi i seguenti:

ADLER. Med. Klin., 20, p. 1736, 1924.
ANDREI G. Arch. Sc. Med., p. 369, 1928.
BOETZ. Compt. rend. Soc. Biol., t. 91, p. 1276, 1924.
CECONI. Rif. Med., p. 362, 1918.
CERESOLI A. Clin. Med. Ital., p. 257, 1925.
ID. Giorn. di Clin. Med., n. 7, 1927.
ID. Ibid., n. 14 e 15, 1927.
ID. Rif. Med., p. 1074, II, 1929.
ID. Giorn. Clin. Med., 1929.
CLAWSON a. BELL. Arch. of int. Med., T. 37, p. 66, 1926.
CLEMENTE. Il Morgagni, n. 2, 1926.
CURSCHMANN. Münch. Med. Woch., p. 419, 1922.
DALLA VOLTA. Arch. di Patol. e Clin. Med., vol. 3, p. 317, 1924.
DEBRÉ. Presse Méd., p. 638 e 710, 1917.
HERMANN OTTO. Zbl. Bakter. I. Orig., 120, p. 399, 1931.
HORDER THOMAS. Lancet, 210, n. 14, p. 694, 1926.
ID. Ibid., 210, n. 15, p. 745, 1926.
JUNGMANN. Deutsche Med. Woch., p. 71, 1924.
KÄMMERER u. WEGENER. Münch. Med. Woch., p. 588, 1914
KINSELLA. Journal of exp. Med., vol. 28, p. 181, 1928.
KREIDLER. Journal of infect. Dis., vol. 39, p. 186, 1926.
LEHMANN. Klin. Woch., p. 1806, 1924.
ID. Ibid., p. 1408, 1926.
ID. D. Arch. f. Klin. Med., p. 127, 1926.
ID. Erg. d. Hyg. Bakt. Inf. u. exp. Therapie, p. 220, 1930.
ID. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh., Bd. 40, p. 604, 1931.
LIBMAN. Journ. of Am. Med. Ass., vol 80, p. 813, 1923.
MARCHIAFAVA. Riv. Osp., 1917.
MICHELI. Minerva Medica, 1923.
ID. Ibid., n. 17, 1924.
ID. Comunic. alla R. Accadem. Med. di Torino, 1928.
ID. Minerva Medica, 1935.
NATALI. Riv. Clin. Med., p. 401 e 441, 1925.
RONCHETTI. Clin. Med. Ital., 1924.
RUGGERI. Rif. Med., p. 522, 1920.
SCHOTTMÜLLER. Münch. Med. Wochensch., p. 849 e 909, 1903.
ID. Ibid., p. 617 e 697, 1910.
ID. Ibid., 1924.
ID. Verh. d. Kongr. f. inn. Med., 1925.
ID. Med. Klin., II, p. 1374, 1928.
SCHULTEN u. BRUGSCH. Med. Klin., II, p. 937, 1935.
WIGAUD u. BONN. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 105, p. 538, 1926.

III.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

Il comportamento delle proteine del siero in seguito a salassi ripetuti.

Dott. Renato Rubegni, assistente.

Numerosissimi sono i lavori sul comportamento delle proteine totali del sangue dopo salasso, ma non molti sono gli AA. che si sono occupati della capacità rigenerativa dell'organismo in seguito a perdita prolungata di proteine.

Due sono le possibilità sperimentali per questo studio: la provocazione di una ipoproteinemia attraverso diete notevolmente scarse di proteine e la depauperizzazione in questo componente dell'organismo mediante sottrazioni ripetute sistematicamente di quantità più o meno grandi di sangue. Di questo secondo metodo ci siamo serviti nell'intento di vedere quali fossero le possibilità rigenerative dell'organismo e se fosse possibile arrivare ad esaurirle e a provocare così una specie di « aplasia proteica » così come si può arrivare ad una aplasia dei tessuti emopoietici dopo perdite prolungate e ripetute della parte corpuscolata del sangue.

È noto che dopo un salasso la massa del sangue tende a ristabilirsi per l'afflusso nel torrente circolatorio dei liquidi interstiziali, poveri o privi di proteine, di guisa che il tenore del sangue in colloidi, subito dopo un salasso, e per un tempo vario a seconda degli AA., si abbassa, fino a che l'immissione in circolo di nuove proteine viene a ristabilire in modo più o meno completo il tasso iniziale.

Schmidt e Hamburger per i primi hanno descritto nel cavallo l'ipoalbuminosi del siero successiva a perdite di sangue. Secondo Veil questa diluizione del siero raggiungerebbe dopo un salasso di 300 cmc. circa un decimo delle proteine seriche. Reiss ha studiato refrattometricamente la concentrazione proteica del siero di sangue dopo salasso e i suoi risultati coincidono con quelli di Veil: la diluizione del sangue dopo sottrazione di 150-300 cmc. raggiunge il 0,8-1,1 % di proteine. Anche Endres nei cani, dopo un salasso del 2-5 % del peso, constata un abbassamento delle proteine del siero. Chevallier e Trabouyer salassando completamente dei cani trovano una diminuzione del tasso delle albumine da 6 a 8 gr. per litro fra il campione di sangue preso prima e quello prelevato a metà del salasso che durava dai 5' ai 10'. Mediante ricerche refrattometriche Löwy ha stabilito che nell'uomo con un salasso di 300-400 cmc. si ottiene una diluizione che raggiunge il suo massimo dopo circa 4 ore: dopo 10 ore si ristabilisce la primitiva concentrazione del siero. Secondo Otto e Heilmeyer, sempre nell'uomo, i valori di

partenza si raggiungerebbero invece solo dopo 3 giorni. Oliva ha studiato col metodo refrattometrico nell'uomo e nei cani l'azione del salasso ed ha trovato, due ore e mezza dopo, una notevole diluizione del sangue che scompariva dopo circa otto ore. Simili risultati aveva ottenuto anche Schöneich. Secondo Rosenow occorrerebbero dalle 8 alle 48 ore perchè nell'uomo si rigenerasse la perdita di proteine dell'1 % successiva ad un salasso di 300 cmc. In malati arteriosclerotici ipertesi Lindlau, Schürmeyer e Uhlenbruch trovano il massimo di variazione del quadro proteico dopo 2-3 giorni: modificazioni del contenuto in proteine sono evidenti dopo 8-10 giorni e qualche volta anche dopo 4 settimane. Un abbassamento iniziale delle proteine totali dopo 15' dal salasso, che si accentua dopo 24 ore, sarebbe stato anche notato da Steffanutti nell'uomo, in accordo coi risultati sperimentali di Beard e collaboratori. Bernard e collaboratori hanno studiato in un certo numero di casi patologici e sperimentalmente col metodo refrattometrico l'azione del salasso sulla diluizione sanguigna. Da queste ricerche risulta che il grado della diluizione sanguigna provocato dal salasso è sotto la dipendenza di tre fattori fondamentali: abbondanza del salasso, durata di questo e tasso iniziale della concentrazione proteica del plasma. La diluizione sanguigna è funzione, ma non sempre, dell'abbondanza del salasso. Tuttavia le esperienze sul salasso totale nell'animale hanno mostrato a questi AA., come a Loeper, che la curva di diluizione, che discende dapprima rapidamente, tende ben presto a divenire orizzontale. La durata del salasso influisce spesso sensibilmente sulla diluizione del siero. In animali dello stesso peso gli AA. hanno potuto constatare che un salasso totale fatto in 1' dà una caduta dell'albumina del sangue di 8 gr., fatto in 12' una caduta di 12 gr., fatto in un'ora, una caduta di 14 gr. La diluizione è funzione anche della quantità di partenza delle proteine seriche. Delle forti concentrazioni iniziali si lasciano fortemente ridurre: delle idremie iniziali resistono maggiormente alla perdita. In una serie di curve eseguite nell'uomo in varie condizioni patologiche, curve ottenute praticando salassi successivi di 100 cmc. ognuno, Bernard osserva che spesso la diluizione sanguigna non inizia immediatamente, ma solo dopo perdite di 400-500 gr. In qualche caso la discesa delle proteine inizia subito dopo la sottrazione dei primi 100 cmc., ma un abbassamento sensibile si ha solo dopo un salasso di 500-600 cmc. Lo stesso autore pratica nei conigli dei salassi completi con prelevamenti successivi di 15 cmc. Anche da queste esperienze risulta che più il salasso è prolungato nel tempo, tanto maggiore diviene la diluizione. Questa però inizia già in modo evidente dopo i primi 15 cmc. di salasso. Risultati simili avrebbero ottenuto anche Loeper, Cutting e Cutter si sono pure occupati della rigenerazione delle proteine plasmatiche dopo salasso lavorando sui ratti. Detti AA. hanno trovato che, a 12 ore di distanza da una sottrazione del 40 % del sangue, le proteine totali, e gli AA. tengono conto anche della massa del sangue, ritornano alla quantità di partenza, nonostante che in queste 12 ore gli animali fossero tenuti a sola acqua.

Questi risultati, che non rappresentano che una piccola parte delle ricerche in proposito, sono ottenuti con un unico salasso più o meno generoso, ma sempre molto abbondante, e per lo più, nella parte sperimentale, col dissanguamento completo degli animali. Non con un'unica sottrazione di sangue cospicua e magari mortale, si poteva arrivare a stabilire un esaurimento nelle capacità rigenerative delle proteine plasmatiche. Ma già da que-

sti risultati (Löwy, Otto e Heilmeyer, Oliva, Schöneich, Rosenow, Bernard, Cutting e Cutter, ecc.) risultava evidente la tendenza che l'organismo ha a riformare le proteine perse, dopo un tempo relativamente breve, anche di poche ore, e variabile naturalmente a seconda dell'animale adoperato e dell'entità del salasso.

Più vicine ai nostri scopi sono le esperienze condotte col metodo della « plasmaferesi », metodo introdotto molti anni fa da Morawitz, perfezionato da Abel, Rowntree e Turner, da Whipple e da altri e successivamente adottato per lo studio degli edemi da numerosi AA. fra i quali ricordiamo Leiter, Barker e Kirk, Fishberg, Darrow, Hopper e Cary, ecc. e fra noi Barbaro-Forleo e Foli. Il metodo, così chiamato da Abel e Collaboratori, consiste in ripetute sottrazioni di sangue che per lo più vennero eseguite in cani, dalla arteria o dalla vena, fino a circa il 40 % del volume totale con successiva reinoculazione della parte corpuscolata del sangue separata dal plasma per centrifugazione e sospesa in liquido di Locke, o nella comune soluzione fisiologica. Dalle esperienze di Darrow, Hopper e Cary, che si sono occupati dell'argomento, risulta che in cani adulti una sottrazione giornaliera di sangue, variabile dai 100 ai 300 cmc., non era sufficiente a spostare il livello proteico: solo con ripetuti salassi giornalieri di oltre 600 cmc., praticati in due volte, si otteneva dopo 5-10 giorni, una caduta talora notevole delle proteine e la comparsa dell'edema. Anche in queste condizioni, quando l'animale per altri scopi non veniva sacrificato, e si sospendevano le sottrazioni di sangue, si assisteva spesso ad una rapida reintegrazione della crasi proteica del sangue, che iniziava subito dopo sospesi i salassi e si completava in pochissimi giorni (5-6). Anche Abel e i suoi collaboratori del resto avevano trovato che nel cane la rigenerazione delle proteine totali del sangue, successiva a sottrazioni ripetute fino a circa il 40 % del volume totale, avveniva molto rapidamente in circa tre giorni. Kerr, Hurwitz e Whipple, sempre col metodo della plasmaferesi e sempre nel cane, arrivarono ad impoverire il plasma di oltre il 50 % delle proteine totali: essi trovarono che occorrevano dai 7 ai 14 giorni per ricuperarle. Vi fu solo un leggero aumento nella rapidità di questa rigenerazione con una dieta altamente proteica. Il più alto valore di reintegrazione proteica fu solo di gr. 0,15 per Kg. al giorno. Gli AA. concludevano da queste esperienze che il processo di rigenerazione delle proteine del sangue si svolge piuttosto lentamente. Smith, Belt e Whipple ripeterono questo lavoro usando una speciale tecnica di salasso che permetteva una riduzione del tasso proteinemico a circa un terzo del normale. Studiarono la curva di rigenerazione proteica e trovarono un rialzo immediato in 15' di circa il 0,5 % e il ritorno alla norma in 2-7 giorni. Le cifre di rigenerazione erano molto più alte di quelle degli AA. precedenti, risultando una rigenerazione media di gr. 0,42 per Kg. al giorno e valori massimi fino a gr. 0,89. Le esperienze di Barbaro-Forleo e di Foli sono ai nostri fini poco dimostrative. Giacchè questi AA. hanno adottato una specie di plasmaferesi rapida con cospicue sottrazioni plasmatiche che hanno portato a morte gli animali in notevole grado di ipoproteinemia dopo 4-6-5-8 sottrazioni, eseguite a giorni alterni o ogni 3-4 giorni. Solo in un cane l'esperimento si è protratto per 46 giorni: vennero così eseguite ogni 3-4 giorni 15 plasmaferesi complessive finchè l'animale fu sacrificato. Furono sempre sottratte quantità di sangue superiori complessivamente alla massa totale cal-

colata; nell'esperimento in cui furono effettuate 15 plasmaferesi, ben cmc. 4225 di sangue vennero sottratti contro una massa totale calcolata in 1400 cmc. Nonostante queste cospicue sottrazioni, il tasso proteico non si abbassò in quest'ultima esperienza notevolmente (da gr. 5,05 a 4,12 %, restando fino al 14° salasso a gr. 4,61 %).

Anche in questo gruppo di esperienze, spesso portate fino ad ottenere ipoproteinemie cospicue e comparsa di edemi, non era evidente, anche per la breve durata dell'esperimento, che andava in media dai 10 ai 15 giorni, un esaurimento delle capacità rigenerative dell'organismo. Dalle curve ricordate nel lavoro di Darrow, Hopper e Cary era invece evidente che, sospesi i salassi quotidiani, il tasso proteico tendeva subito a rialzarsi fino a riportarsi in pochi giorni (5-6) al livello iniziale. Se si considerano le enormi quantità di proteine che in queste esperienze venivano asportate (Darrow, Hopper e Cary praticavano in cani dai 10 ai 20 Kg. di peso salassi giornalieri di 400 cmc., Leiter tolse in un cane per 28 giorni un litro di sangue al giorno e Shelburne ed Egloff 13 litri di plasma in 37 giorni) di fronte a questo rapido risalire del tasso proteico non c'è che da ammettere nell'organismo una capacità rigenerativa di notevolissimo grado. Del resto anche il risultato su riferito di Barbaro-Forleo e Foli, dimostra, con lo scarso abbassamento del tasso proteico di fronte a sottrazioni cospicue e prolungate, quanto grande sia detta capacità rigenerativa.

Non numerose invece sono le esperienze volte a studiare le possibilità rigenerative dell'organismo di fronte a perdite non eccessive ma prolungate di proteine. Loeper in conigli di peso medio sui 2 Kg. ha praticato dei modici salassi giornalieri dai 15 ai 20 gr. Nonostante la scarsa quantità di sangue asportato, egli otteneva dei cospicui abbassamenti del tasso proteico calcolato col metodo ponderale (da gr. 4,9 % a 2,5 dopo 5 salassi). Molto più recentemente Barnett, Jones e Cohn hanno eseguito esperienze nell'intento di determinare la quantità massima di proteine che può essere tolta giornalmente per un considerevole periodo di tempo senza abbassare il livello proteico del sangue. Questi AA. hanno lavorato sui cani servendosi del metodo della plasmaferesi per la sottrazione proteica e del dosaggio ponderale per la determinazione del tasso proteico del plasma. Gli esperimenti vennero praticati in cinque cani, dai 10 ai 15 Kg. di peso, mantenuti a dieta carnea abbondante. La quantità di sangue, tolta giornalmente, variava dai 40 ai 150 cmc. In due cani l'emoglobina non diminuì in modo apprezzabile, negli altri tre si ridusse nelle prime due settimane del 50 % e così rimase. Le proteine plasmatiche diminuivano leggermente nelle prime 2-4 settimane, quasi che il meccanismo rigenerativo richiedesse un po' di tempo per stabilirsi completamente, e quindi aumentarono, per arrivare alla fine dell'esperimento, ad essere leggermente più alte che all'inizio. Due animali si mantennero in eccellenti condizioni per la durata dell'esperimento (10 settimane), mentre gli altri 3 morirono, dopo 3-4-6 settimane, di broncopolmonite.

In questi esperimenti il livello delle proteine plasmatiche fu mantenuto, nonostante una perdita giornaliera proteica protratta a lungo. La durata dell'esperimento fu tale da escludere, a detta degli AA., la possibilità di una riserva proteica destinata a mantenere il livello, sì da potersi ammettere una rigenerazione completa e sufficientemente rapida da rimediare alle perdite. Per ovviare alla possibilità che la concentrazione proteica venisse mantenuta

a spese di una diminuzione della quantità totale delle proteine circolanti, in un animale gli AA. determinarono il volume del plasma totale all'inizio e alla fine della quarta settimana dell'esperimento. Non risultò variazione di sorta. Nonostante la perdita di quantità di proteine variabili nei diversi esperimenti, la costanza del livello proteico del plasma in ogni animale fu, a detta degli AA., « tale da colpire ». Questi risultati, secondo gli AA., dimostrano che la perdita di notevoli quantità di proteine non basta da sola ad abbassare il livello proteico del plasma e fanno pensare che nelle nefrosi non basti la perdita di proteine urinaria a determinare l'ipoproteinemia, ma possa contribuirvi anche un disordine nel meccanismo della generazione proteica.

***

Non essendo abbondante la letteratura in proposito e piuttosto discordi essendo i risultati, non abbiamo creduto inutile eseguire qualche esperienza praticando in 6 conigli dei modici salassi ripetuti giornalmente o a giorni alterni, come risulta dall'annessa tabella. Ci siamo serviti di conigli adulti approssimativamente della stessa età e dello stesso peso (intorno ai 2 Kg.) mantenuti alla solita dieta dello stabulario formata da pane, semola e verdura fresca (insalata e cavoli). Gli animali venivano tenuti a digiuno dalla sera precedente e al mattino si eseguiva il prelevamento dalle vene dell'orecchio. Con un po' di pazienza si riuscivano ad ottenere dai 10 ai 20 cmc. di sangue alla volta per coniglio. Di questo sangue una piccola parte si raccoglieva in una provetta e si faceva sierare, per determinare sul siero il tasso proteico. Il rimanente, per un gruppo di tre animali veniva gettato; per un altro, sempre di tre animali, veniva raccolto in soluzione di citrato di sodio al 3 %, in modo da avere una soluzione finale al 0,3 %, e mantenuto in ghiacciaia. Dopo 24 ore il sangue citratato veniva centrifugato e il plasma aspirato e gettato; si ripeteva due o tre volte il lavaggio delle emazie con soluzione fisiologica, dopo di che la parte corpuscolata, sospesa in questa soluzione, in quantità corrispondente a quella del plasma tolto, veniva reiniettata nella vena dell'orecchio dello stesso animale da cui proveniva. Questo naturalmente dopo che era stato prelevato il campione per il dosaggio successivo. Verso la fine dell'esperimento tutti gli animali sopravvissuti vennero trattati con questo sistema di plasmaferesi. Furono eseguiti, negli animali che sopravissero, 34 salassi, ogni giorno o a giorni alterni. I dosaggi vennero eseguiti col metodo refrattometrico sul campione di siero, mantenuto in ghiacciaia in provette tappate per evitare l'evaporazione, nella stessa giornata del prelevamento. Per ottenere i valori in proteine totali direttamente dalla lettura refrattometrica, ci siamo serviti delle tavole di Reiss. Per la tecnica dell'esame refrattometrico rimandiamo ai lavori di Reiss, di Robertson e di molti altri AA. che la riportano per esteso.

Nella tabella che segue sono riportati i valori in grammi delle proteine totali per 100 cmc. di siero.

I numeri che si trovano a capo della tabella indicano la progressione dei salassi. Fino al salasso n. 13 vennero asportati a tutti gli animali 10 cmc. di sangue giornalmente. Ai conigli n. 4-5-6 veniva, come si è detto, reiniettata la parte corpuscolata. Successivamente vennero sempre eseguiti salassi

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Salasso sempl.	Coniglio n. 1 . .	5.32	5.29	5.32	5.43	5.64	5.75	6.14	6.12	6.05	6.19	6.27	6.19	6.12	6.40	5.90	6.38	6.49
	Coniglio n. 2 . .	6.16	6.34	6.36	6.16	6.19	6.22	6.21	6.01	6.16	6.23	6.16	6.23	5.91	6.05	6.21	(1) 6.55	6.51
	Coniglio n. 3 . .	6.01	6.14	6.19	6.10	6.21	5.90	5.88	5.77	5.64	5.77	6.08	5.92	5.66	5.55	6.05	6.51	6.23
Plasmaferesi	Coniglio n. 4 . .	7.09	6.59	6.73	6.96	6.81	6.55	6.59	6.40	6.25	6.40	6.23	+	—	—	—	—	—
	Coniglio n. 5 . .	6.16	6.05	6.05	6.14	6.03	5.81	5.86	5.94	5.64	5.60	6.19	6.01	5.94	(1) 6.49	6.55	7.35	6.25
	Coniglio n. 6 . .	6.32	6.38	6.38	6.59	6.42	6.27	6.51	6.38	6.42	6.27	6.68	6.81	6.62	(1) 7.48	7.67	8.08	7.61

		18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
Salasso sempl.	Coniglio n. 1 . .	6.34	(1) 6.66	6.51	6.27	5.94	6.21	5.77	5.51	5.62	5.58	5.86	5.81	6.01	(2) 6.19	(2) 6.25	6.25	6.49
	Coniglio n. 2 . .	6.34	6.49	6.03	6.55	5.99	6.03	5.88	5.55	5.70	5.38	5.10	(2) 5.64	(2) 5.36	(2) 5.51	(2) 5.34	5.38	+
	Coniglio n. 3 . .	5.83	(1) 5.92	6.01	6.23	5.86	5.97	5.62	5.53	5.21	5.34	5.40	5.83	5.88	5.94	(2) 5.92	6.19	6.10
Plasmaferesi	Coniglio n. 4 . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Coniglio n. 5 . .	6.59	5.79	5.77	5.62	—	6.36	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Coniglio n. 6 . .	7.33	6.81	6.73	7.35	—	7.70	—	8.19	7.33	7.—	7.16	7.48	8.26	8.26	(2) 8.28	8.41	8.56

(1) Il siero era lievemente emolitico.
(2) Il siero era lattescente.

di 20 cmc., dapprima a giorni alterni (fino al salasso n. 21), e poi ogni giorno. A partire dal salasso n. 26, essendo gli animali piuttosto deperiti, si adottò per tutti i superstiti il metodo della plasmaferesi. Solo raramente, come si può vedere dalla tabella, se l'animale si trovava in condizioni più scadenti o se non riusciva il prelevamento per il cattivo stato delle orecchie, si sospendeva per un giorno il salasso. Gli animali sopportarono benissimo oltre la prima metà dell'esperimento: poi incominciarono a deperire. Sempre però mangiarono con appetito una quantità di cibo approssimativamente eguale a quella dei conigli non trattati. Solo risultava aumentata la sete. Il coniglio n. 4 morì dopo l'11° salasso. All'autopsia nessuna lesione grossolanamente apprezzabile: in peritoneo una scarsa quantità di liquido, che refrattometricamente risultò essere un trasudato (gr. 1,76 % di proteine). Dopo il 23° salasso moriva il coniglio n. 5: nulla di evidente all'autopsia. Alla fine dell'esperimento moriva anche il coniglio n. 2: autopsia negativa, ove si eccettui in peritoneo una scarsa quantità di liquido nettamente trasudatizio (gr. 0,77 % di proteine al refrattometro). L'autopsia eseguita negli altri animali uccisi alla fine dell'esperimento, non dimostrò nulla di grossolano: solo nel coniglio n. 6, sempre in peritoneo, un modico trasudato (gr. 1,10 % di proteine). In nessun animale, morto durante l'esperimento o sacrificato alla fine, furono riscontrati segni di edema.

Dall'esame della tabella su riportata risulta evidente che in tutti gli animali, mantenuti a vitto normale e sottoposti a perdite ravvicinate di una quantità di sangue corrispondente all'incirca per i salassi di 10 cc. a 1/10-1/18 e per quelli di 20 cmc. a 1/5-1/9 della quantità totale di sangue (*), per la durata di 42 giorni, non si è verificato alcun abbassamento deciso del livello proteico del siero. Ove si eccettui, durante il trattamento, qualche oscillazione in più o in meno di scarso significato, gli animali, alla fine dell'esperimento, mostravano lo stesso contenuto proteico del siero che avevano in partenza. Anzi in alcuni animali, e sopratutto nel n. 6, si osservava addirittura un discreto aumento. Il fatto che gli animali trattati con la plasmaferesi abbiano sopportato meno bene l'esperimento (due morti) di quelli solo salassati non trova una spiegazione plausibile e probabilmente è un fatto di pura coincidenza.

Il metodo refrattometrico di cui ci siamo serviti può prestare qualche lato alla critica. A parte i valori assoluti, che con le tavole di Reiss risultano superiori a quelli ottenuti con altri metodi, per esempio col metodo di Howe (Cipriani e Cionini), è noto da numerose ricerche che speciali condizioni patologiche del siero possono influire sull'esattezza dei risultati. Ammesso che nelle tavole di Reiss si ritiene grossolanamente invariabile la composizione del siero in sali, colesterina, grassi, ecc., di guisa da attribuire le modificazioni dell'indice refrattometrico al solo comportamento del contenuto proteico, si comprende che qualunque condizione patologica o sperimentale in cui si abbia o si provochi un notevole aumento dei componenti, diciamo così extra proteici del siero, rappresenti una causa d'errore del metodo refratto-

---

(1) Nel coniglio, come del resto in molti animali, la quantità totale del sangue non è nettamente stabilita. Studiata con mezzi poco precisi e variabile a seconda della razza, del peso, dell'età, delle condizioni di alimentazione, nel trattato di Roger e Binet è stabilita intorno al 5 % del peso, mentre le cifre riferite da Luciani nel suo trattato di fisiologia oscillano dal 5 al 9 % del peso.

metrico. Ora nelle nostre condizioni sperimentali era sopratutto un eventuale aumento dei lipidi del sangue che poteva interferire nei risultati refrattometrici ottenuti. È noto infatti, dalle ricerche di Ellermann e Meulengracht, Fishberg, Minoru, Kumpf e molti altri, che esiste un rapporto, secondo molti causale, fra diminuzione delle proteine seriche ed aumento della lipemia. Anzi la Fishberg parla addirittura di un meccanismo di compenso, per cui l'organismo tenderebbe ad opporsi all'iponchia. A parte questo concetto finalistico, non condiviso da molti AA. stranieri e fra noi da Cipriani e Cionini, resta il fatto che nelle anemie sperimentali da salasso (Morawitz e Pratt, Boggs e Morris e altri) e nelle esperienze di plasmaferesi (Fiessinger e Gothiè, Barbaro-Forleo e Foli, ecc.) si ha spesso, accanto a bassi valori delle proteine plasmatiche, un'iperlipemia totale ad esclusione della colesterina i cui valori sono piuttosto bassi; fatto già constatato da Leiter, Shelburne ed Egloff ed altri. Benchè in esperienze di plasmaferesi De Morais-Sarmiento e Da Costa affermino l'incostanza delle variazioni in senso antagonista dei due elementi del supposto equilibrio lipoproteico, la possibilità di una iperlipemia, tale da mascherare i nostri risultati ottenuti al refrattometro, è da tenersi presente.

Abbiamo indicato nella tabella con un segno di riconoscimento i sieri che presentavano un aspetto lattescente. Mentre una volta si riconduceva senz'altro questo aspetto al forte contenuto in colesterina, più recentemente si ammette la possibilità di un particolare legame dei lipoidi con le globuline (Weill) o di mutazioni di regime proteico e conseguente modificazione dello stato di dispersione micellare (Villa). In ogni modo i nostri sieri che avevano aspetto lattescente non diedero scarti refrattometrici notevoli in confronto ai sieri di aspetto normale che precedevano o seguivano nella stessa esperienza. Questo non toglie che anche in essi i lipidi non potessero essere aumentati. Ma l'andamento dei risultati, così uniforme nelle cifre, rende poco probabile una interferenza nel metodo del fattore lipemico.

I nostri risultati deporrebbero quindi per una resistenza notevole dell'organismo di fronte a perdite proteiche discrete e protratte a lungo. In pieno disaccordo con le ricerche di Loeper che avrebbe ottenuto, con salassi di egual portata, negli stessi animali, abbassamenti così cospicui del livello proteico, essi sono invece d'accordo con quelli riferiti di Barnett, Jones e Cohn che, servendosi per il dosaggio delle proteine del metodo ponderale, affermarono la persistenza di una normale concentrazione delle proteine plasmatiche nel cane, nonostante salassi giornalieri di 40-150 cmc. protratti per 10 settimane.

Questi i nostri risultati. Se però ricordiamo lo scopo iniziale di queste esperienze, dobbiamo confessare un insuccesso. Partiti nel tentativo di esaurire le capacità rigenerative dell'organismo di fronte a modiche perdite di proteine protratte a lungo, non solo non abbiamo raggiunto lo scopo, ma non siamo nemmeno riusciti a spostare, sia pure momentaneamente, il tasso proteico iniziale del siero. Dobbiamo ammettere quindi una notevole capacità rigenerativa e una rapidità cospicua di riproduzione con ampi margini di riserva come avviene per le funzioni organiche più importanti. Una volta di più così si dimostra la straordinaria difesa dell'organismo a mantenere costante il suo tasso di composizione di fronte a quanto in condizioni patologiche possa in certo qual modo tendere a perturbarlo.

RIASSUNTO.

L'A. studia nel coniglio il comportamento delle proteine dei siero dopo modici salassi ripetuti a lungo. Il dosaggio refrattometrico delle proteine totali non rivela alcuna modificazione decisa del livello proteico iniziale.

BIBLIOGRAFIA.

Barbaro-Forleo e Foli. Arch. p. le Scienze Med., 61, fasc. 4,1936.
Barnett, Jones e Cohn. J. exper. Med., 55, 683, 1932.
Barker e Kirk. Arch. Int. Med., 35, 419, 1930.
Beard. Cit. da Steffanutti.
Bernard. La saignée. Doin ed., Paris.
Boggs e Morris. Cit. da Barbaro-Forleo e Foli.
Chevallier e Trabouyer. C. R. Soc. de Biol., 107, 1129, 1931.
Cipriani e Cionini. Diagn. e Tecnica di labor., 1, 905, 1930.
Id. Id. Arch. p. le scienze med., 56, 581, 1932.
Cutting e Cutter. Am. J. Physiol. 114, 204, 1935.
De Morais-Sarmiento e Da Costa. C. R. Soc. Biol., 115, 453, 1934.
Ellermann e Meulengracht. Cit. da Barbaro-Forleo e Foli.
Endres. Bioch. Zeitschr., 132, 220, 1922.
Id. Zeitschr. f. d. ges. exp. med., 48, 141 e 694, 1925.
Fishberg. Journ. of Biol. Chem., 81, 205, 1929.
Fiessinger e Gothié. C. R. Soc. Biol. 112, 1146, 1932; Le Sang, 8, 1, 1934.
Holler nell'Hirschfeld. *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*. B. II, Berlin, 1934.
Howe. Cit. da Cipriani e Cionini.
Kerr, Hurwitz e Whipple. Am. J. Physiol., 47, 356, 1918.
Kumpf. Arch. Path., 12, 336, 1931 e 13, 415, 1932
Leiter. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 26, 173, 1928 e 27, 1002, 1930.
Id. Arch. Int. Med., 48, 1, 1931.
Lemierre e Bernard. Presse Méd., 45, 705, 1926.
Lindlau, Schürmeyer e Uhlenbruch. Zeitschr. f. d. ges. exp. med. 50, 191, 1926.
Loeper. Journ. de Phisiol. e Path. gén., 5, 79, 1903.
Id. *Thérapeutique médicale*, vol. VII, p. 119.
Lowy. Dtsch. Arch. f. Klin. med., 117, 79, 1915.
Luciani. *Trattato di Fisiologia*.
Minoru. Cit. da Barbaro-Forleo e Foli.
Morawitz e Pratt. Cit. da Barbaro-Forleo e Foli.
Oliva. Ztschr. f. Klin med., 73, 289, 1911.
Otto e Heilmeyer. Ztschr. f. exp. Med. 77, 144, 1931.
Parhon e Derevici. Cit. da Steffanutti.
Reiss. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk, 10, 580, 1913.
Id. *Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden*, p. 84.
Roger e Binet. *Trattato di Fisiologia*, vol. VII, Masson, 1926.
Rosenow. Dtsch. med. Woch., 20, 835, 1926
Schmidt e Hamburger. Cit. da Holler.
Schöneich. Ztschr. f. exp. Path., u. Ther., 2, 419. 1906.
Shelburne e Egloff. Arch. Int. med., 48, 51, 1931.
Smith, Belt e Whipple. Am. J. Physiol., 52, 54, 1920.
Steffanutti. Policlinico, Sez. Medica, 1934.
Weil. Cit. da Holler.
Villa. Cit. da Cipriani e Cionini.
Wahl. Cit. da Cipriani e Cionini.
Weill. Cit. da Cipriani e Cionini.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Ottobre 1937 - XV Num. 10

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Clinica della R. Univ. di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

La crasi ematica nel reumatismo articolare acuto (*).

Dott. Alfredo Ferrannini Dott. Arnaldo Crotti

Sebbene sin dalla fine del secolo scorso si siano incominciate a studiare le modificazioni del sangue nel reumatismo articolare acuto, ancora oggi vengono eseguite ricerche in questo campo, dato che i risultati finora ottenuti non sono affatto concordi, specialmente per quanto riguarda le alterazioni della serie rossa.

Infatti, soltanto per citare qualcuno dei tanti AA. che si sono occupati delle alterazioni della serie rossa nel reumatismo articolare acuto, ricorderemo che, mentre da una parte Hayen (1), Malassez (2) ed altri affermano essere il reumatismo articolare acuto una delle malattie più deglobulizzanti, in quanto che avrebbero riscontrato una diminuzione dei globuli rossi oscillante fra 1 e 2 milioni, con diminuzione della emoglobina e del valore globulare (e detta ipoglobulia ed oligocromemia sarebbero in realtà più intense di quanto non sembra, dato che esse sono in parte mascherate dall'aumento di concentrazione del sangue, determinato in questi casi dai profusi sudori caratteristici del periodo di stato di questa malattia; infatti Malassez avrebbe osservato che durante la convalescenza, quando i sudori cessano, l'ipoglobulia diventa ancora più marcata) fino al punto che Besnier (3) paragona il reumatismo articolare acuto alla malaria per i suoi effetti sulla distruzione delle emazie: dall'altra parte Ewing (4), Korowiki (5), Bezançon, Weil e Guillaumin (6) ed altri affermano che il reumatismo articolare acuto non è affatto molto deglobulizzante. E recentemente anche altri AA. hanno confermato con le loro ricerche il modo di vedere di questi ultimi, infatti Piccoli (7) su 40 individui affetti da reumatismo articolare acuto osserva nel 27,5 % dei casi una dimi-

(1) Il presente lavoro spetta in parti uguali ai due AA. sia per quanto riguarda la parte tecnica che per quanto riguarda la compilazione.

nuzione di globuli rossi superiore ad 1 milione e nel 45 % dei casi inferiore ad 1 milione (questo A. considera però come cifra normale 5.500.000 globuli rossi per mmc.), con diminuzione dell'emoglobina; analogamente Findlay (8) su 50 casi di reumatismo articolare acuto riscontra in 10 casi un numero di globuli rossi inferiore ai 3.500.000 con emoglobina inferiore al 60 %; in 9 casi un numero di globuli rossi fra 3.500.000 e 4.500.000 con emoglobina fra 60 e 65 %; ed infine in 31 casi un quadro ematico normale.

Piccoli, sebbene abbia riscontrato soltanto una modesta anemia nei casi da lui esaminati, ritiene però di non poter escludere in base ad i suoi dati stessi che nel reumatismo articolare acuto non si abbia una distruzione di globuli rossi maggiore di quella che comporterebbero i reperti dello esame emocromocitometrico, in quanto che egli ha riscontrato contemporaneamente una deviazione a destra della resistenza globulare minima ed una deviazione a sinistra della resistenza globulare massima, indice l'una della presenza in circolo di globuli rossi labili ed in via di distruzione e l'altra di globuli rossi maggiormente resistenti, di nuova formazione.

Al contrario di Piccoli, Turriès (9) aveva alcuni anni prima riscontrato in 8 casi di reumatismo articolare acuto una netta diminuzione di globuli rossi che oscillavano fra 2.500.000 e 3.500.000, mentre i valori delle resistenze globulari erano normali in 6 casi e lievemente diminuiti in 2 casi. Detto A. ha ricercato in questi ammalati anche la presenza di emolisine, ma le ricerche risultarono negative, salvo in un caso in cui egli riuscì a mettere in evidenza una isolisina.

Ad ogni modo « la cospicua distruzione delle emazie » scrive Piccoli, « sarebbe inoltre dimostrata dall'aumento di oltre la media normale del bilinogeno fecale e dalla spiccata urobilinuria, la quale fu già da tempo messa bene in evidenza da Hayem e Tessier ».

È questo l'unico punto della letteratura dove abbiamo trovato un cenno sulle modificazioni del bilinogeno fecale nel reumatismo articolare acuto, ma nel modo succinto sopra-descritto.

Ancora a favore di una maggiore distruzione di globuli rossi in questa malattia, e quindi per conseguenza dell'esistenza di una iperattività dei tessuti midollari emopoietici, il Piccoli riferisce la non infrequente presenza di globuli rossi nucleati e di emazie con reazione granulo-filamentosa nel sangue di individui affetti da reumatismo articolare acuto, mentre Türk (10) sulla fine del secolo scorso aveva affermato che le emazie nucleate sono rarissime nel sangue dei reumatici.

Ricordiamo ancora a proposito delle alterazioni dei globuli rossi, che nel reumatismo articolare acuto Cozzutti (11) ha riscontrato nei casi al primo attacco modificazioni non apprezzabili del diametro globulare, o talvolta una lieve tendenza alla microcitosi, e nelle recidive invece una discreta macrocitosi. Infine nel reumatismo articolare acuto si ha un aumento della velocità di sedimentazione delle emazie, come hanno dimostrato molti AA.

Molto concordanti sono invece i dati relativi alle alterazioni della serie bianca in questa malattia.

Tutti gli AA., ricordiamo qui per brevità soltanto Stiénon (12), Pée (13), Achard e Loeper (14), Turriès (9), Kahlmeter (15), Ernstene A. Carlton (16), Piccoli (7), Findaly (8) e nella nostra Clinica Corelli (17) hanno riscontrato in generale una leucocitosi non superiore ai 15.000 globuli bianchi per mmc.; i valori più alti, fino cioè a 20-25.000, sarebbero stati riscontrati in casi con complicazioni pleuriche, pericardiche, endocardiche, ecc., sempre

di natura reumatica. Il numero dei leucociti ritorna poi verso le cifre normali a convalescenza inoltrata; a tal proposito Piccoli ha osservato che, quando durante la convalescenza persiste la leucocitosi, l'infezione reumatica esiste ancora allo stato latente, così che spesso si presentano delle recidive.

Riguardo alla formula leucocitaria in questa malattia è stato in generale riscontrato (come per esempio da Achard e Loeper, da Piccoli e da altri) neutrofilia con linfopenia, e durante la convalescenza avverrebbe il ritorno dei neutrofili e dei linfociti verso le cifre normali. Gli eosinofili sono rari all'inizio della malattia, mentre raggiungono i valori più alti durante il periodo di defervescenza. Bosc e Carrieu (18) avrebbero riscontrato nel periodo acuto dell'infezione nel 42 % dei casi una mononucleosi accompagnata da una mielocitosi soprattutto basofila. Secondo le ricerche però di Bezançon, Weil e Guillaumin (6) la mielocitosi è eccezionale e sarebbe soltanto discreta durante le fasi acute della malattia.

Come si vede quindi da questo riassunto, nel campo della crasi sanguigna del reumatismo articolare acuto, il principale problema che aspetta ancora la sua soluzione è l'eventuale azione deglobulizzante del reumatismo articolare acuto. Ora la conoscenza di questi dati ed il rilievo frequente di una anemia e di urobilinuria nei reumatici ci hanno spinto allo studio sistematico di questo problema.

*
* *

Abbiamo creduto opportuno affrontare questo problema principalmente con lo studio del ricambio emoglobinico (ricerca che non ci risulta sia stata da altri fatta finora), ma non ci siamo fermati soltanto ad esso in quanto che abbiamo ricercato contemporaneamente anche altri dati ematologici sia per completezza d'indagine, sia perchè essi potevano confermarci tanto per via diretta quanto per via indiretta che il sangue avesse subito quelle modificazioni che eventualmente ci avrebbe potuto fornire lo studio del ricambio emoglobinico.

A tale scopo abbiamo eseguito in 31 casi di reumatismo articolare acuto, ricoverati nel corso di quest'anno nella nostra Clinica, l'esame emocromocitometrico; mentre in 15 di essi (di cui 12 con reumatismo articolare acuto, 1 di reumatismo della galea capitis, 1 di sindrome di tipo reumatico, ed 1 di eritema nodoso con manifestazioni reumatiche) abbiamo inoltre eseguito: la formula eritrocitometrica; lo schema di Arneth; le prove emogeniche (prova del laccio, tempo di emorragia, tempo di coagulazione); resistenze globulari; il dosaggio della bilirubina nel siero di sangue; il dosaggio della bilina (fecale ed urinaria) totale eliminata; l'indice emolitico; l'esame semeiologico della milza allo scopo di metter in evidenza una eventuale splenomegalia; l'esame dello stato funzionale del rene (esame delle urine ed azotemia).

I casi sono stati studiati all'ingresso in Clinica, cioè in fase acuta della malattia; sono stati esclusi tutti quei malati in cui dall'anamnesi risultava la pregressa esistenza di malattie che avrebbero potuto modificare i risultati delle nostre ricerche.

*
* *

Tecniche adoperate.

I conteggi dei globuli rossi e bianchi sono stati eseguiti col conta-globuli di Thoma-Zeiss; l'emoglobina è stata determinata col Sahli; per la formula leucocitaria si è proceduto come di norma.

La determinazione della formula eritrocitometrica è stata fatta secondo le indica-

zioni di Gamna (19) e Crosetti (20); abbiamo però adoperato un sistema ottico diverso: obbiettivo Koritska acromatico ad immersione 100 (vecchio simbolo 1''/12) con oculare compensatore micrometrico 6; lunghezza del tubo 170 mm. Il valore micrometrico dato dalla Casa costruttrice per tale combinazione ottica è di micron 1,67. Abbiamo eseguito in questa maniera su alcuni individui, sicuramente normali, alcune determinazioni che sono state pressochè uguali e che ci hanno permesso di considerare come formula normale, con la tecnica da noi adoperata, quella così costituita (vedi fig. 1):

Eritrociti di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%	—	2	52	45	1

Tale formula eritrocitometrica si discosta da quella di Gamna e Crosetti e si avvicina più a quella ottenuta da Testolin e Gortenuti (21); tali differenze di valori sono certamente da riportarsi come ritengono Testolin e Gortenuti, Bairati (22) ed altri, alla diversità dei sistemi ottici adoperati dai diversi ricercatori. Per la nostra ricerca ci bastava stabilire prima la formula normale, come abbiamo fatto, in modo da poter ad essa riferire i valori trovati nei nostri reumatici.

Lo studio dello schema di Arneth è stato eseguito come di norma.

Per lo studio del tempo di coagulazione del sangue ci siamo serviti del metodo proposto da Feissly (23) e modificato da Agazzotti (24). Per il tempo di emorragia abbiamo eseguito la comune prova di puntura del lobulo dell'orecchio con un ago di Frank. Per la prova del laccio di Frugoni-Grocco ci siamo serviti di un bracciale Riva-Rocci alla pressione minima per 5 minuti.

Le resistenze globulari sono state eseguite col metodo di Viola.

La determinazione quantitativa della bilirubina nel siero di sangue è stata eseguita col metodo classico di H. van den Bergh.

Per la determinazione della quantità giornaliera di bilina eliminata con le feci e le urine ci siamo serviti del metodo di Melli (25), in uso nella nostra Clinica. Data la nota estrema variabilità di eliminazione della bilina, occorre fare la media di determinazioni di più giorni per poter avere delle cifre attendibili, perciò abbiamo tenuto tutti i pazienti alla stessa dieta (terza dieta ospedaliera costituita da 1 litro di latte, 50 gr. di carne, 2 uova, 2 minestre, 2 contorni e gr. 150 di pane), abbiamo raccolto le feci di tre giorni e su di un campione di esse abbiamo praticato le determinazioni.

Le cifre fisiologiche stabilite da Melli con questo metodo oscillano fra 175 e 450 unità Terwen nelle 24 ore (come media consideriamo 300 unità Terwen).

Per il calcolo dell'indice emolitico abbiamo adoperato la formula:

$$\frac{70}{P} = \frac{100}{Hb} \times \frac{B}{300}$$ dove è P = peso corporeo del soggetto, Hb = emoglobina % (Sahli) e B = bilina totale (feci ed urine) delle 24 ore espressa in unità Terwen.

Per indagare lo stato funzionale del rene abbiamo praticato l'esame delle urine, e la determinazione dell'azoto ureico col metodo dell'ipobromito, secondo Ambard.

CASISTICA (*).

CASO I. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con doppio vizio mitralico (da endocardite) in compenso* (a. 36).

Sangue: Glob. rossi 3.440.000; Hb. 70; Val. glob. 1,02; Glob. bianchi 7.000. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 72; eosinofili: 1; monociti: 4; linfociti: 13.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	—	25	55	20	—

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	1 %	33 %	47 %	17 %	2 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 5', terminale: 13; tempo di emorragia: 2'; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 4,2; resistenza minima: 5,2.

Bilirubinemia: indosabile; Bilina eliminata in 24 h.; feci: 58 U. T.; urine: 11 U. T.; totale: 69 U. T. Indice emolitico: 0,32 (peso corporeo Kg. 70).

Azotemia: 0,21 ‰.

(*) Nei primi quindici casi sono state eseguite tutte le ricerche avanti elencate, mentre negli altri casi è stato eseguito soltanto l'esme emocromocitometrico e l'esame delle urine.

Esami complementari: urine: presenza di tracce minime di albumina e di urobilina e di poche emazie nel sedimento. Pressione arteriosa 120/80.

CASO II. — *Reumatismo articolare acuto con endocardite reumatica (insufficienza mitralica) in soggetto con ricorrenti tonsilliti* (a. 23).

Sangue: Glob. rossi: 3.060.000; Hb.: 70; Val. glob.: 1,16; Glob. bianchi: 10.400. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 78; eosinofili: 1; monociti: 6; linfociti: 15.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	—	17	65	16	2

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	5 %	26 %	51 %	14 %	4 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 6'30'', terminale: 11'45''; tempo di emorragia. 2'3''; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 3,4; resistenza minima: 5,0.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 54 U. T.; urine: —; totale: 54 U. T. Indice emolitico: 0,37 (peso corporeo: Kg. 48).

Azotemia: 0,21 ‰.

Esami complementari: urine: albumina presente in tracce minime, nulla di patologico al sedimento. Pressione arteriosa: 122/65.

CASO III. — *Sindrome di tipo reumatico in soggetto tonsillitico cronico. Modesti fatti di mediastinite superiore sinistra, appendicite cronica* (a. 22).

Sangue: Glob. rossi: 4.120.000; Hb.: 70; Val. glob.: 0,85; Glob. bianchi: 6.000. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 78; eosinofili: 1; monociti: 3; linfociti: 18.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	—	24	61	14	1

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	3 %	25 %	50 %	20 %	2 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 5', terminale: 11'; tempo di emorragia: 1'; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima 3,4; resistenza minima: 5,0.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 329 U. T.; urine: —; totale: 329 U. T. Indice emolitico: 1,7 (peso corporeo: Kg. 61).

Azotemia: 0,21 ‰.

Esami complementari: urine: nulla di patologico. Pressione arteriosa: 120/70.

CASO IV. — *Reumatismo della galea capitis in soggetto con tonsillite acuta* (a. 17).

Sangue: Glob. rossi 4.470.000; Hb.: 80; Val. glob.: 0,90; Glob. bianchi: 7.600. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 58; eosinofili: 4; monociti: 9; linfociti: 29.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	—	21	48	30	1

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	3 %	24 %	42 %	29 %	2 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 3', terminale: 13'; tempo di emorragia: 2'30''; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 3,4; resistenza minima: 4,2.

Bilirubinemia: indosabile.

Azotemia: 0,46 ‰.

Esami complementari: urine: presenza di tracce minime di albumina, nulla di patologico al sedimento. Pressione arteriosa: 120/65.

CASO V. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con stenosi ed insufficienza mitralica in compenso da pregressa endocardite reumatica. Tonsillite cronica* (a. 21).

Sangue: Glob. rossi: 3.270.000; Hb.: 80; Val. glob.: 1,25; Glob. bianchi: 7.000. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 58; monociti: 13; linfociti: 29.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	1	25	63	10	1

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	5 %	44 %	45 %	6 %	—

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 4',30'', terminale: 10'45''; tempo di emorragia: 2'; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 3,8; resistenza minima: 5,2.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 118 U. T.; urine: 13 U. T.; totale: 131 U. T. Indice emolitico: 0,73 (peso corporeo: Kg. 52).

Azotemia: 0,34 ‰.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di urobilina. Pressione arteriosa: 100/65.

Caso VI. — *Reumatismo articolare acuto recidivante. Stenosi ed insufficienza mitralica da pregressa endocardite reumatica in soggetto con tonsillite cronica* (a. 26).

Sangue: Glob. rossi: 2.400.000; Hb.: 48; Val. glob.: 1; Glob. bianchi: 8.200. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 57; eosinofili: 1; monociti: 2; linfociti: 40.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	2	22	59	16	1

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	—	7 %	42 %	40 %	11 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 5', terminale: 12'; tempo di emorragia: 2'; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 4,0; resistenza minima: 5,2.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 33 U. T.; urine: 10 U. T.; totale: 43 U. T. Indice emolitico: 0,36 (peso corporeo: Kg. 57).

Azotemia: 0,42 ‰.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di urobilina. Pressione arteriosa: 108/60.

Caso VII. — *Poliartrite reumatica acuta recidivante in soggetto con insufficienza mitralica in compenso da pregressa endocardite reumatica* (a. 45).

Sangue: Glob. rossi: 4.320.000; Hb.: 69; Val. glob.: 0,80; Glob. bianchi: 10.300. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 90; monociti: 2; linfociti: 8.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	2	14	59	25	—

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	1 %	33 %	45 %	17 %	4 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 7', terminale: 15'; tempo di emorragia: 1'30''; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 3,4; resistenza minima: 4,6.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 428 U. T.; urine: 17 U. T.; totale: 445 U. T. Indice emolitico: 4,1 (peso corporeo: Kg. 36).

Azotemia: 0,46 ‰.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di albumina e di urobilina, nulla di patologico al sedimento. Pressione arteriosa: 135/85.

Caso VIII. — *Reumatismo articolare acuto* (a. 16).

Sangue: Glob. rossi: 4.400.000; Hb.: 82; Val. glob.: 0,93; Glob. bianchi: 15.000. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 73; eosinofili: 3; monociti: 7; linfociti: 17

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	—	2	60	36	2

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	2 %	21 %	60 %	15 %	2 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 3', terminale: 11'; tempo di emorragia: 1'30''; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 4,2; resistenza minima: 5,2.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 68 U. T.; urine: 4 U. T.; totale 72 U. T. Indice emolitico: 0,37 (peso corporeo: Kg. 54).

Azotemia: 0,25 ‰.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di albumina e di urobilina, nulla di patologico al sedimento. Pressione arteriosa: 85/68.

Caso IX. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica da pregressa endocardite reumatica e tonsillite cronica* (a. 25).

Sangue: Glob. rossi: 4.450.000; Hb.: 76; Val. glob.: 0,86; Glob. bianchi: 5.000. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 75; monociti: 8; linfociti: 17.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron: 3,34; 5,01; 6,68; 8,35; 10,02.
%: — 4 29 62 5

Schema di Arneth: I tipo; II tipo; III tipo; IV tipo; V tipo.
1 % 26 % 44 % 20 % 9 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 4', terminale: 10'; tempo di emorragia: 2'38''; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 3,4; resistenza minima: 4,8.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 56 U. T.; urine: 5 U. T.; totale: 61 U. T. Indice emolitico: 0,31 (peso corporeo: Kg. 60).

Azotemia: 0,25 ‰.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di urobilina. Pressione arteriosa: 125/75.

Caso X. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica e miocardite di natura reumatica. Tonsillite cronica* (a. 17).

Sangue: Glob. rossi: 4.000.000; Hb.: 75; Val. glob.: 0,93; Glob. bianchi: 12.700. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 81; eosinofili: 3; monociti: 2; linfociti: 12; promielociti neutrofili: 2.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron: 3,34; 5,01; 6,68; 8,35; 10,02.
%: — 4 53 40 3

Schema di Arneth: I tipo; II tipo; III tipo; IV tipo; V tipo.
+ 8 % 52 % 22 % 18 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 4', terminale: 11'; tempo di emorragia: 2'; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 3,8; resistenza minima: 5,0.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 56 U. T.; urine: 10 U. T.; totale: 66 U. T. Indice emolitico: 0,41 (peso corporeo: Kg. 50).

Azotemia: 0,38 ‰.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di urobilina. Pressione arteriosa: 110/60.

Caso XI. — *Eritema nodoso* (a. 12).

Sangue: Glob. rossi: 4.670.000; Hb.: 84; Val. glob.: 0,91; Glob. bianchi: 14.600. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 55; eosinofili: 3; basofili: 1; monociti: 6; linfociti: 35.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron: 3,34; 5,01; 6,68; 8,35; 10,02.
%: — 21 57 20 2

Schema di Arneth: I tipo; II tipo; III tipo; IV tipo; V tipo.
— 9 % 54 % 27 % 10 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 5', terminale: 16'; tempo di emorragia: 1'; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima 3,4; resistenza minima: 4,8.

Bilirubinemia indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 58 U. T.; urine: 6 U. T.; totale: 64 U. T. Indice emolitico: 0,49 (peso corporeo: Kg. 36).

Azotemia: 0,34 ‰.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di urobilina. Pressione arteriosa: 100/65.

Caso XII. — *Reumatismo articolare acuto con endocardite mitralica e manifestazioni cutanee a tipo peliotico. Tonsillite recidivante* (a. 14).

Sangue: Glob. rossi: 3.320.000; Hb.: 65; Val. glob.: 0,98; Glob. bianchi: 8.400. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 63; eosinofili: 2; monociti: 6; linfociti: 29.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron: 3,34; 5,01; 6,68; 8,35; 10,02.
%: — 3 52 41 4

Schema di Arneth: I tipo; II tipo; III tipo; IV tipo; V tipo.
3 % 37 % 42 % 15 % 3 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 5', terminale: 18'; tempo di emorragia: 2'; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 4,0; resistenza minima: 5,2.

Bilirubinemia: 0,48 ‰. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 78 U. T.; urine: —; totale: 78 U. T. Indice emolitico: 0,56 (peso corporeo: Kg. 50).

Azotemia: 0,42 ‰.

Esami complementari: urine: albumina presente gr. 0,20 ‰, urobilina presente in tracce, al sedimento pochi cilindri granulosi ed epiteliali e rare emazie. Pressione arteriosa: 115/65.

CASO XIII. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica in compenso da pregressa endocardite mitralica* (a. 38).

Sangue: Glob. rossi: 4.280.000; Hb.: 75; Val. glob.: 0,89; Glob. bianchi: 17.800. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 59; eosinofili: 1; monociti: 16; linfociti: 23; promielociti neutrofili: 1.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron.	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	—	6	55	39	—

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	1 %	20 %	35 %	38 %	6 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 18', terminale: 22'. Tempo di emorragia: 1'30''; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 3,6; resistenza minima: 4,2.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 55 U. T.; urine: 9 U. T.; totale: 64 U. T. Indice emolitico: 0,37 (peso corporeo: Kg. 57).

Azotemia: 0,68 ‰.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di albumina e di urobilina, nulla di patologico al sedimento. Pressione arteriosa: 110/70.

CASO XIV. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica da pregressa endocardite reumatica* (a. 12).

Sangue: Glob. rossi: 3.800.000; Hb.: 70; Val. glob.: 0,92; Glob. bianchi: 6.400. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 53; eosinofili: 3; monociti: 9; linfociti: 35.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	—	2	38	55	5

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo
	6 %	42 %	44 %	8 %	—

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 2'30'', terminale: 8'20''; tempo di emorragia: 2'30''; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 3,2; resistenza minima: 4,4.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 48 U. T.; urine: —; totale: 48 U. T. Indice emolitico: 0,64 (peso corporeo: Kg. 25).

Azotemia: 0,36 ‰.

Esami complementari: urine: nulla di patologico. Pressione arteriosa: 105/60.

CASO XV. — *Reumatismo articolare acuto con insufficienza mitralica e tonsillite cronica* (a. 26).

Sangue: Glob. rossi: 5.130.000; Hb.: 90; Val. glob.: 0,88; Glob. bianchi: 12.400. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 66; eosinofili: 4; linfociti: 30.

Formula eritrocitometrica: Eritr. di micron:	3,34;	5,01;	6,68;	8,35;	10,02.
%:	—	8	62	30	—

Schema di Arneth:	I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo.
	3 %	26 %	48 %	22 %	1 %

Prove emogeniche: tempo di coagulazione: iniziale: 2', terminale: 8'; tempo di emorragia: 1'30''; prova del laccio: negativa.

Resistenze globulari: resistenza massima: 3,8; resistenza minima: 4,2.

Bilirubinemia: indosabile. Bilina eliminata in 24 h.: feci: 72 U. T.; urine: —; totale: 72 U. T. Indice emolitico: 0,30 (peso corporeo: Kg. 61).

Azotemia: 0,76 ‰.

Esami complementari: urine: albumina presente gr. 0,50 ‰, al sedimento qualche emazia. Pressione arteriosa: 120/90.

CASO XVI. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica ed aortica in compenso da pregressa endocardite reumatica* (a. 21).

Sangue: Glob. rossi: 3.580.000; Hb.: 70; Val. glob.: 1; Glob. bianchi: 10.200. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 80; monociti: 6; linfociti: 14.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di urobilina. Pressione arteriosa: 130/80.

Caso XVII. — *Reumatismo articolare acuto* (a. 39).
Sangue: Glob. rossi: 4.000.000; Hb.: 70; Val. glob.: 0,87; Glob. bianchi: 8.000. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 70; eosinofili: 2; monociti: 5; linfociti: 23.
Esami complementari: nulla di patologico nelle urine. Pressione arteriosa: 120/70.

Caso XVIII. — *Reumatismo articolare acuto in soggetto tonsillitico cronico* (a. 15).
Sangue: Glob. rossi: 4.210.000; Hb.: 79; Val. glob.: 0,94; Glob. bianchi: 13.500. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 71; eosinofili: 6; monociti: 4; linfociti: 19.
Esami complementari: nulla di patologico nelle urine. Pressione arteriosa: 110/60.

Caso XIX. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica in compenso da pregressa endocardite reumatica. Tonsilliti recidivanti* (a. 26).
Sangue: Glob. rossi: 4.260.000; Hb.: 69; Val. glob.: 0,82; Glob. bianchi: 6.500. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 67; eosinofili: 5; basofili: 1; monociti: 2; linfociti: 30.
Esami complementari: urine: albumina presente in tracce, nulla di patologico nel sedimento. Pressione arteriosa: 120/90.

Caso XX. — *Reumatismo articolare acuto in soggetto con endocardite mitralica* (a. 34).
Sangue: Glob. rossi: 3.600.000; Hb.: 62; Val. glob.: 0,86; Glob. bianchi: 14.200. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 79; eosinofili: 1; monociti: 7; linfociti: 13.
Esami complementari: urobilina presente in tracce. Pressione arteriosa: 125/100.

Caso XXI. — *Reumatismo articolare acuto con miocardite reumatica* (a. 43).
Sangue: Glob. rossi: 3.370.000; Hb.: 60; Val. glob.: 0,90; Glob. bianchi: 13.200. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 62; eosinofili: 4; monociti: 8; linfociti: 26.
Esami complementari: urine: presenza di tracce evidenti di albumina e di urobilina. Pressione arteriosa: 108/68.

Caso XXII. — *Reumatismo articolare acuto in soggetto con insufficienza mitralica da endocardite reumatica* (a. 26).
Sangue: Glob. rossi: 3.550.000; Hb.: 65; Val. glob.: 0,92; Glob. bianchi: 7.800. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 68; eosinofili: 1; monociti: 1; linfociti: 30.
Esami complementari: nulla di patologica nelle urine. Pressione arteriosa: 115/70.

Caso XXIII. — *Reumatismo articolare acuto in soggetto con insufficienza mitralica da endocardite reumatica* (a. 19).
Sangue: Glob. rossi: 3.900.000; Hb.: 70; Val. glob.: 0,89; Glob. bianchi: 5.600. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 62; eosinofili: 5; monociti: 7; linfociti: 26.
Esami complementari: urine: presenza di tracce di albumina e di urobilina ed al sedimento rare emazie. Pressione arteriosa 165/105.

Caso XXIV. — *Reumatismo poliarticolare acuto* (a. 21).
Sangue: Glob. rossi: 3.480.000; Hb.: 78; Val. glob.: 1,14; Glob. bianchi: 15.400. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 73; monociti: 7; linfociti: 20.
Esami complementari: urine: presenza di tracce di albumina e di urobilina, al sedimento rarissime emazie. Pressione arteriosa: 125/80.

Caso XXV. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica da pregressa endocardite reumatica* (a. 25).
Sangue: Glob. rossi: 3.750.000; Hb.: 59; Val. glob.: 0,79; Glob. bianchi: 7.400. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 73; eosinofili: 1; monociti: 4; linfociti: 22.
Esami complementari: nulla di patologico nelle urine. Pressione arteriosa: 118/76.

Caso XXVI. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica da pregressa endocardite reumatica* (a. 11).
Sangue: Glob. rossi: 4.210.000; Hb.: 65; Val. glob.: 0,77; Glob. bianchi: 5.400. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 76; eosinofili: 1; basofili: 1; linfociti: 20; promielociti neutrofili: 2.
Esami complementari: nulla di patologico nelle urine. Pressione arteriosa: 120/86.

Caso XXVII. — *Reumatismo articolare acuto* (a. 21).
Sangue: Glob. rossi: 3.800.000; Hb.: 70; Val. glob.: 0,92; Glob. bianchi: 16.600. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 84; monociti: 2; linfociti: 14.
Esami complementari: presenza di tracce di albumina, nulla di patologico nel sedimento. Pressione arteriosa: 120/80.

Caso XXVIII. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica ed aortica in compenso da pregressa endocardite reumatica* (a. 11).

Sangue: Glob. rossi: 3.150.000; Hb.: 70; Val. glob.: 1,12; Glob. bianchi: 8.600. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 68; eosinofili: 3; monociti: 4; linfociti: 25.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di albumina, nulla di patologico nel sedimento. Pressione arteriosa: 90/50.

Caso XXIX. — *Reumatismo articolare acuto* (a. 19).

Sangue: Glob. rossi: 3.850.000; Hb.: 70; Val. glob.: 0,92; Glob. bianchi: 12.600. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 73; eosinofili: 2; monociti: 7; linfociti: 18.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di albumina e di urobilina, nulla di patologico al sedimento. Pressione arteriosa: 135/80.

Caso XXX. — *Reumatismo articolare acuto recidivante* (a. 50).

Sangue: Glob. rossi: 4.450.000; Hb.: 86; Val. glob.: 0,97; Glob. bianchi: 16.700. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 59; monociti: 13; linfociti: 28.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di albumina e di urobilina, nulla di patologico nel sedimento. Pressione arteriosa: 140/76.

Caso XXXI. — *Reumatismo articolare acuto recidivante in soggetto con insufficienza mitralica in compenso da pregressa endocardite reumatica* (a. 14).

Sangue: Glob. rossi: 3.900.000; Hb.: 60; Val. glob.: 0,76; Glob. bianchi: 11.500. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 83; monociti: 2; linfociti: 15.

Esami complementari: urine: presenza di tracce di albumine e di urobilina, al sedimento nulla di patologico. Pressione arteriosa: 95/60.

Prendiamo in considerazione adesso separatamente i risultati delle singole ricerche fatte:

1) *Globuli rossi*: Considerando come media normale per entrambi i sessi i valori oscillanti fra 4.250.000 e 4.750.000, abbiamo che nei casi da noi esaminati 9 (casi 4-7-8-9-11-13-15-19-30) avevano un numero di glob. rossi compreso entro i limiti normali; in 5 casi (casi 3-10-17-18-26) i globuli rossi erano fra 4.000.000 e 4.250.000; in 16 casi (casi 1-2-5-12-14-16-20-21-22-23-24-25-27-28-29-31) erano fra 3.000.000 e 4.000.000; ed in un caso (caso 6) erano 2.400.000.

Concludendo quindi in circa la metà dei casi esaminati vi è una modesta ipoglobulia (un milione circa al disotto dei valori normali), e questa è stata marcatissima soltanto in un caso (caso 6).

2) *Emoglobina*: Considerando come valori normali di emoglobina quelli compresi fra 80 e 100 abbiamo che nei casi da noi esaminati 6 (casi 4-5-8-11-15-30) avevano valori normali; 15 (casi 1-2-3-9-10-13-14-16-17-18-23-24-27-28-29) avevano valori fra 70 e 80; (casi 7-12-19-20-21-22-26-31) fra 60 e 70; un caso (25) 59, ed un caso (6) 48.

Concludendo in quasi tutti i casi esaminati vi è una diminuzione dell'emoglobina, che è netta in una metà circa dei casi.

3) *Valore globulare*: In 4 casi (casi 2-5-24-28) si è avuto un valore globulare superiore ad 1; in 3 (casi 1-6-16) un valore globulare uguale ad 1; in 12 (casi 4-8-10-11-12-14-18-21-22-27-29-30) un valore globulare fra 0,90 ed 1; in 9 (casi 3-7-9-13-15-17-19-20-23) un valore globulare fra 0,80 e 0,90; ed in 3 (casi 25-26-31) un valore globulare fra 0,75 e 0,80.

Il valore globulare è quindi nella grande maggioranza dei casi intorno ad 1, soltanto in 3 si è avuto un netto aumento di esso ed in 3 una netta diminuzione.

4) *Globuli bianchi*: Considerando come normali i valori compresi fra 6.000 ed 8.000 leucociti per mmc. abbiamo che in 12 casi (casi 1-3-4-5-9-14-17-19-22-23-25-26) sono state riscontrate cifre normali o poco inferiori al nor-

male; in 15 (casi 2-6-7-8-10-11-12-15-16-18-20-21-28-29-31) una leucocitosi fra 8.000 e 15.000 leucociti; ed in 4 (casi 13-24-27-30) una leucocitosi fra 15.400 e 17.800.

Concludendo: una leucocitosi netta in poco più della metà dei casi.

5) *Formula leucocitaria*: Considerando come normale una formula leucocitaria così costituita: neutrofili 65-70 %, eosinofili 2-4 %; basofili 0,5-1 %;

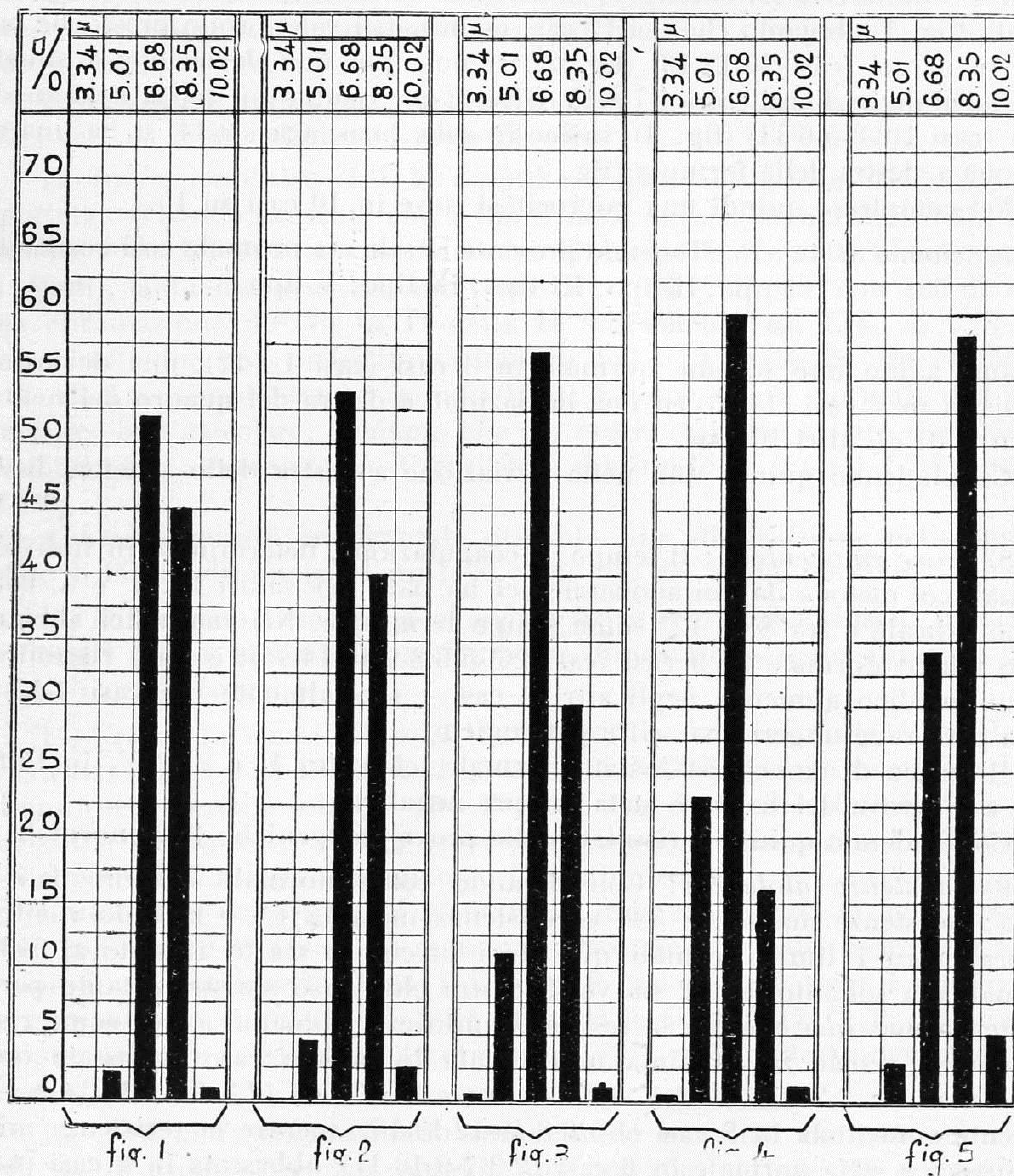


FIG. 1. — Diagramma della formula eritrocitometrica normale.

FIG. 2. — Diagramma medio delle formule eritrocitometriche dei casi 10-12-13 che possiamo considerare a valori normali.

FIG. 3. — Diagramma medio delle formule eritrocitometriche dei casi 4-7-8-15 che dimostra una lieve microcitosi.

FIG. 4. — Diagramma medio delle formule eritrocitometriche dei casi 1-2-3-5-6-11 che dimostra una microcitosi più accentuata.

FIG. 5. — Diagramma medio delle formule eritrocitometriche dei casi 9-14 che dimostra una lieve macrocitosi.

linfociti 20-25 %; monociti 3-5 %; abbiamo che in 6 (casi 17-21-24-25-28-29) è stata riscontrata una formula leucocitaria pressochè normale; in 11 (casi 1-2-3-7-8-9-10-16-20-27-31) neutrofilia più o meno marcata con una certa lin-

fopenia; in 8 (casi 4-5-6-11-12-13-14-30) neutropenia con linfocitosi nei casi 6-11-12, monocitosi nel caso 13 e monolinfocitosi nei casi 4-5-14-30; una modesta linfocitosi infine in 3 casi (casi 15-19-22) ed eosinofilia nei casi 18-19-23.

Concludendo nella maggioranza dei casi esaminati vi è neutrofilia con linfopenia, talvolta neutropenia e linfocitosi relativa, in pochi casi modesta eosinofilia.

6) *Formula eritrocitometrica*: Considerando normale la formula sopra riportata (fig. 1) abbiamo che nei 15 casi esaminati i valori sono pressochè normali in 3 casi (casi 10-12-13) (fig. 2); si nota poi una deviazione a sinistra della formula in 4 casi (casi 4-7-8-15) (fig. 3) che risulta più accentuata ancora in 6 (casi 1-2-3-5-6-11) (fig. 4); infine in solo 2 casi (casi 9-14) si ha una deviazione a destra della formula (fig. 5).

Nel complesso quindi una microcitosi lieve in 10 casi su 15.

7) *Schema di Arneth*: Tenendo presente lo schema normale così costituito:

I tipo;	II tipo;	III tipo;	IV tipo;	V tipo
5 %	35 %	41 %	17 %	2 %

abbiamo avuto uno schema normale in 3 casi (casi 1-7-12); una deviazione a sinistra in 2 casi (14-15) ed una deviazione a destra del quadro dei neutrofili in tutti gli altri 10 casi.

Concludendo quindi una netta deviazione a destra dello schema di Arneth.

8) *Prove emogeniche*: Il tempo di coagulazione, determinato in individui normali col metodo da noi adoperato, ci ha dato dei valori fra 3' e 5' come tempo iniziale e fra 8' e 12' come tempo terminale. Nei reumatici abbiamo avuto tempo normale in 9 casi (casi 2-3-5-6-8-9-10-14-15); è stato riscontrato poi un modico aumento negli altri 6 casi e specialmente nei casi 4-12-13, senza però raggiungere mai cifre patologiche.

Il tempo di emorragia è stato normale, cioè, fra 1' e 2' 30'', in tutti i casi; e la prova del laccio è stata sempre negativa.

Concludendo quindi i risultati delle prove emogeniche sono normali.

9) *Resistenze globulari*: Considerando come normali i valori dati da Viola: resistenze massima: 3,2, e resistenza minima 4,8 e facendo rientrare ancora entro i limiti normali quei casi in cui lo scarto rispetto ai valori normali era soltanto di 0,2 sia verso destra che verso sinistra e tanto per la resistenza massima che per la resistenza minima, abbiamo avuto come risultati che la resistenza massima non è stata in nessun caso abbassata oscillando essa fra 3,2 e 4,2 ed è stata normale in 7 casi (2-3-4-7-9-11-14) e lievemente aumentata in 8 casi (1-5-6-8-10-12-13-15); mentre la resistenza minima invece è stata normale in 6 casi (2-3-7-9-10-11), abbassata in 4 casi (4-13 14-15) ed aumentata in 5 casi (1-5-6-8-12)

Considerando contemporaneamente le due resistenze abbiamo avuto valori normali in 5 casi (2-3-7-9-11), un modesto ma contemporaneo aumento sia della resistenza massima che della resistenza minima in altri 5 casi (1-5-6-8-12); in due casi (4-14) abbiamo avuto una modesta diminuzione isolata della resistenza minima ed in altri due casi (13-15) abbiamo avuto un modesto aumento della resistenza massima con contemporanea diminuzione della resistenza minima ed in un caso (10) un modesto aumento isolato della resistenza massima.

Concludendo nella maggioranza dei casi si è riscontrato o valori normali delle resistenze globulari un risalire contemporaneo delle due resistenze.

10) *Bilirubinemia*: Considerando come normali i valori sino a mgr. 0,80 % circa, possiamo dire che in nessuno dei nostri casi abbiamo riscontrato iperbilirubinemia.

11) *Bilina totale* (fecale ed urinaria): Col metodo di Melli da noi adoperato le cifre fisiologiche oscillano fra 175 e 450 Unità Terwen nelle 24 ore, ora fra tutti i casi esaminati soltanto in due (casi 3-7) abbiamo avuto dei valori compresi entro i limiti normali, in tutti gli altri casi essi sono stati nettamente inferiori, in quanto sono oscillati fra 43 U. T. (caso 6) e 131 U. T. (caso 5) nelle 24 ore.

Concludendo si è avuto in generale una netta diminuzione della quantità totale di bilina eliminata nelle 24 ore.

12) *Indice emolitico*: L'I. E. è stato calcolato con la formula da noi sopra riportata. Tenendo presente che i limiti delle variazioni normali della eliminazione della bilina totale oscillano fra 175 e 450 U. T. nelle 24 ore (metodo di Melli), abbiamo che un individuo di 70 kg. di peso con 100 di Hb ed una eliminazione di 175 U. T. nelle 24 ore avrebbe un I. E. di 0,57, e lo stesso individuo con una eliminazione di 450 U. T. nelle 24 ore avrebbe un I. E. di 1,5. Considerando quindi 0,57-1,5 come limiti normali dell'indice emolitico così calcolato, abbiamo che nei nostri casi esso è stato normale in 3 (casi 5-12-14), aumentato in 2 (casi 3-7), diminuito in 9 (casi 1-2-6-8-9-10-11-13-15).

Abbiamo quindi in generale ottenuto una diminuzione della quantità totale di bilina eliminata ed un I. E. al disotto dei valori normali.

13) *Milza*: Con l'esame semeiologico fisico non siamo riusciti in nessuno dei nostri casi a mettere in evidenza un dimostrabile netto aumento di volume di questo organo.

14) *Urine*: In 7 casi (3-14-17-18-22-25-26) non vi era nulla di patologico; in 17 casi (1-2-4-7-8-12-13-15-19-21-23-24-27-28-29-30-31) vi era una leggerissima albuminuria dosabile solo nel caso 12 (0,20 ‰) e nel caso 15 (0,50 ‰). Detta lievissima albuminuria è stata accompagnata soltanto in 5 casi (1-12-15-23-24) con ematuria, e soltanto in un caso (12) cilindruria.

L'urobilina nelle urine è stata riscontrata in 16 casi (1-5-6-7-8-9-10-11-13-16-20-23-24-29-30-31) su 31 esaminati; cioè nel 50 % dei casi. Essa è stata sempre in proporzione modesta, infatti sui 9 casi in cui è stata dosata in unità Terwen soltanto in un caso (7) si è ottenuta la cifra di 17 U. T., come eliminazione urinaria totale delle 24 ore, negli altri casi lo stesso dato è oscillato fra 4 e 13 U. T.

15) *Azotemia*: Considerando come limite massimo normale mgr. 0,35-0,40 ‰ di azoto ureico nel sangue, abbiamo che nei casi da noi esaminati il tasso ureico era normale in 5 casi (casi 1-2-3-8-9) e modicamente aumentando (fra 0,42 e 0,76 ‰) negli altri 10 casi.

Possiamo escludere quindi la presenza di una netta lesione renale nei casi da noi presi in esame, i quali presentano soltanto un lieve risentimento di questo apparato, che trova la sua spiegazione nella febbre ed eventualmente nella flogosi tonsillare che più o meno tutti gli ammalati presentavano.

***

Dai risultati delle nostre ricerche risulta quindi che nel reumatismo articolare acuto a carico della serie rossa si ha una modesta e non costante anemia ipocromica, in quanto che abbiamo riscontrato in circa la metà dei casi

esaminati una diminuzione di quasi 1 milione di globuli rossi con un tasso emoglobinico oscillante in generale fra 70-80 e con un valore globulare di poco inferiore all'unità, ciò che concorda con i risultati degli altri AA. che recentemente si sono occupati di questa questione e che abbiamo sopraricordati.

Inoltre, sempre a carico della serie rossa, abbiamo riscontrato una frequente modesta tendenza alla microcitosi. In realtà la microcitosi nei nostri casi non è stata molto intensa, ma anche l'anemia dei nostri pazienti non era intensa. La microcitosi, secondo Gamna (19), starebbe ad indicare una tendenza a protrarsi oltre i comuni limiti del ciclo vitale degli eritrociti, infatti noi sappiamo che lo sviluppo dell'eritrocito si accompagna con una progressiva riduzione del suo volume, che va di pari passo con l'aumento di pigmento emoglobinico. I microciti sarebbero quindi il risultato di un processo d'invecchiamento dei globuli rossi; ed una microcitosi secondaria ad anemia potrebbe stare ad indicare un tentativo, sia pure molto modesto, di compensazione mediante un rallentamento dell'eritrolisi fisiologica, attraverso una maggiore resistenza vitale dei globuli rossi presenti in circolo. L'esame eritrocitometrico non ha messo in evidenza d'altra parte una costante e netta macrocitosi (che si è avuta molto modestamente soltanto in due casi), che avrebbe potuto esprimere l'esistenza di processi di rigenerazione del sangue, dato che gli eritrociti giovani sono dei macrociti, come anche non sono stati mai riscontrati nel sangue circolante eritrociti con granulazioni basofile, eritroblasti, ecc., insomma non abbiamo riscontrato mai nel sangue circolante segni di una netta attività rigenerativa midollare, per cui possiamo pensare che nei nostri casi si tratti di una anemia ipocromica ipo-rigenerativa. A questo riguardo però, facciamo delle riserve, in quanto che noi non abbiamo studiato il midollo osseo, ed è ormai noto come vi sono delle anemie ipocromiche secondarie (per esempio quella da anchilostoma duodenale) nelle quali nel sangue circolante non si riscontrano o si riscontrano soltanto rarissime forme giovani della serie rossa, mentre invece negli strisci del midollo osseo è dato di osservare una rigogliosa attività rigenerativa del tessuto emopoietico. In questo senso abbiamo in programma delle ricerche.

Dallo studio delle resistenze globulari non abbiamo ricavato dati netti e precisi dato che esse in 5 casi erano normali, ed in altri 5 casi erano entrambe le resistenze risalite, ma esse ci dimostrano per lo meno come nei casi da noi esaminati non vi sia sicuramente una netta deviazione dalla norma (sia nel senso di un aumento che nel senso di una diminuzione) della distruzione globulare.

La bilirubinemia è stata in tutti i casi entro i limiti normali, ciò che fa escludere l'intervento di episodi di tipo emolitico, anche perchè non sono stati mai riscontrati tutti gli altri segni dell'ittero da emolisi.

Riguardo alla quantità di bilina (fecale ed urinaria) eliminata, abbiamo visto che essa su 14 casi: in 12 è stata nettamente diminuita ed in 2 è stata normale. E l'indice emolitico è stato inferiore al normale in 9 casi, normale in 3 casi, aumentato in 2.

Per ovvie ragioni noi non elencheremo qui tutte le molteplici cause — sia di ordine tecnico che di ordine fisio-patologico — che ancora oggi rendono impreciso lo studio del ricambio emoglobinico. Certo è che nei casi da noi esaminati si è avuta in generale una netta e marcata diminuzione della bilina totale eliminata, ed anche se noi raddoppiassimo le cifre ottenute, avremmo ancora dei valori normali di bilina totale eliminata; e per lo scopo

di queste nostre ricerche ci bastava dimostrare soltanto che non vi fosse un ricambio emoglobinico aumentato. Ed ancora per un altro motivo dobbiamo ritenere attendibili i dati del ricambio emoglobinico che abbiamo ottenuto, in quanto che essi sono perfettamente in chiave con tutti gli altri dati riscontrati.

Ricapitolando quindi noi avremmo riscontrato una modesta incostante anemia ipocromica, con valore globulare pressochè normale (poco al disotto dell'unità), con frequente lieve microcitosi, con resistenze globulari pressochè normali, con bilirubinemia normale, con una quantità di eliminazione giornaliera di bilina totale (fecale + urinaria) molto al disotto dei valori normali, con un indice emolitico in generale pure al disotto dei valori normali, con assenza di elementi giovani immaturi della serie rossa nel sangue circolante, con assenza di splenomegalia.

Ora la modesta incostante anemia ipocromica da noi riscontrata nei reumatici acuti, può essere considerata come un effetto di deficiente emopoiesi o deve essere considerata come un effetto di esagerata emodistruzione?

Dall'esame di tutte le ricerche eseguite non ci pare che si possano ricavare dati a favore di una esagerata emodistruzione, anzi al contrario.

Evidentemente non possiamo invocare a favore della esagerata emodistruzione la modesta ipoglobulia riscontrata, in quanto che essa potrebbe dipendere anche da deficiente emopoiesi; ma nettamente contro una esagerata emodistruzione stanno cinque dati inoppugnabili: le resistenze globulari pressochè normali; la bilirubinemia costantemente normale; la quantità costantemente e nettamente diminuita di bilina totale eliminata nelle 24 ore; l'indice emolitico anch'esso in generale al disotto dei valori normali; l'assenza costante di un tumore di milza, la cui presenza avrebbe potuto affermare che l'attività emodistruttiva di essa (la quale possiede il più vasto territorio di sistema reticolo-endoteliale) era aumentata. Della urobilinuria parleremo più avanti.

Questi reperti bastano sicuramente a fare escludere l'esistenza di una esagerata emodistruzione nei soggetti da noi esaminati.

E qui potremmo dire: dato che non si tratta di una anemia da esagerata emodistruzione, non può essere essa quindi, che un'anemia da deficiente emopoiesi. Ma oltre a questa via indiretta, abbiamo anche qualche dato, sia pure modesto, per arrivare alla stessa conclusione per via diretta.

Abbiamo detto che i microciti vengono dalla maggior parte degli AA. considerati come il risultato di un processo d'invecchiamento dei globuli rossi (ricordiamo che noi abbiamo riscontrato una frequente modesta microciso); e d'altra parte, pur essendovi una anemia, noi non abbiamo riscontrato il prevalere di macrociti o la presenza di globuli rossi nucleati, che avrebbero potuto essere gli esponenti di uno stato di iperattività dei tessuti emopoietici.

A noi sembra insomma che in linea generale nei nostri casi si sia avuta una modesta deficienza di eritropoiesi, la quale sia stata compensata dal sistema antagonistico emocateretico con una diminuzione della emodistruzione, per cui sarebbero rimasti così in circolo un numero di globuli rossi modestamente inferiori al normale ed in parte invecchiati.

Così noi troveremmo la spiegazione dell'anemia ipocromica secondaria, della microcitosi, delle resistenze globulari pressochè normali, della normalità della bilirubinemia, della diminuzione della bilina totale e dello indice emolitico, dell'assenza di tumore splenico.

Detta anemia ipocromica non può essere che secondaria naturalmente al processo morboso; e, non avendo noi riscontrato fenomeni emolitici, non possiamo che metterla presumibilmente in rapporto con una scarsa attività midollare emopoietica ed a torpida rigenerazione ematica, facendo ampie riserve però sullo stato del midollo, non avendo noi eseguito l'esame di esso.

Come possiamo interpretare la incostante e modesta urobilinuria riscontrata nei nostri ammalati? La sua presenza ci aveva fatto sospettare, insieme all'anemia, una alterazione (in aumento) del ricambio emoglobinico in questi pazienti e ci aveva spinto ad eseguire queste indagini; essa aveva fatto sospettare ad altri ricercatori una esagerata distruzione globulare in questa malattia, reperto che noi non abbiamo riscontrato.

Non è facile oggi dare una spiegazione precisa di questa urobilinuria. A noi sembra che nei nostri casi si possa con sicurezza affermare che la urobilinuria riscontrata non è indice di una esagerata distruzione globulare, come dimostrano concordemente tutte le altre ricerche da noi eseguite, ma principalmente il fatto che la bilina totale eliminata in 24 ore è stata sempre nettamente inferiore al normale e soltanto raramente normale, che l'indice emolitico è stato nella grande maggioranza dei casi basso, che non si è mai riscontrata iperbilirubinemia.

Sembra ormai sicuro dalle ricerche di Riva, Zoia ed altri che per l'azione riducente della flora batterica intestinale la bilirubina venga ridotta ad urobilinogeno nell'intestino, ed in parte espulsa con le feci ed in parte riassorbita e portata al fegato, da dove in parte ritorna di nuovo all'intestino con la bile ed in parte, molto modesta, oltrepassa la barriera epatica, entra nel circolo generale e viene espulsa con le urine (urobilinuria fisiologica). Ora si ritiene che nelle lesioni tossiche del fegato, nelle epato-patie varie e nella stessa febbre sia maggiore la quantità di urobilina che riesce a passare attraverso la barriera epatica ed a comparire quindi nelle urine (Rondoni); potrebbe essere insomma la urobilinuria dei reumatici anche soltanto una urobilinuria febbrile.

Ma detta urobilinuria potrebbe anche essere l'indice di una modesta compromissione epatica; non abbiamo trovato ricerche ampie nella letteratura sullo stato funzionale del fegato nel reumatismo articolare acuto, ma che esso possa talvolta essere funzionalmente ed anatomicamente compromesso è dimostrato per esempio dal fatto che Brown (26) e Chadwick (27) hanno riscontrato una prova deficiente del levulosio nei reumatici e che Poynton e Schlesinger (28) riportano un caso di atrofia giallo-acuta del fegato in corso di reumatismo. Abbiamo in programma anche ricerche a riguardo, qui ci bastava soltanto ricordare anche questa eventuale possibile interpretazione della urobilinuria riscontrata.

Ma, sia nel caso di una urobilinuria febbrile, come nel caso di una urobilinuria da insufficienza funzionale del fegato, si tratterebbe sempre di una urobilinuria da maggior passaggio in circolo di urobilina; in contrasto con questa ipotesi però sta il fatto che nei nostri casi la bilirubinemia è stata sempre indosabile.

Come si vede, non essendo noti in tutti i suoi particolari i processi fisiologici di questo ricambio, non è possibile poter spiegare minutamente i reperti patologici, bisogna accontentarsi di ipotesi e come per tutte le ipotesi avere qualche dato in contrasto.

Ma noi abbiamo potuto dimostrare ed interpretare quanto ci occorreva per il compito prefissoci e cioè che l'urobilinuria nei reumatici è modesta

ed incostante e principalmente che essa non è sicuramente in rapporto con una esagerata emolisi: facilmente essa è soltanto una urobilinuria febbrile, come si osserva anche in tante altre malattie febbrili.

Abbiamo studiato anche contemporaneamente lo stato del rene nei nostri reumatici essendo noto da ricerche di Chalier e Delore (29), di Gélis (30), di Lesier, Froment e Bussy (31), di Michelazzi (32), di Uzan (33) e di altri che il rene è leso nel reumatismo articolare acuto e sapendo d'altra parte che le malattie renali determinano spesso modificazioni della crasi sanguigna.

Le lesioni renali nel reumatismo articolare acuto descritte dagli AA. sopra ricordati sono in generale molto modeste, infatti esse nella grande maggioranza dei casi si manifestano soltanto con una albuminuria che si ritiene in generale espressione dello stato febbrile e che è identica a quella che si riscontra generalmente in tutte le malattie febbrili ed è determinata da lesioni di lieve entità a tipo nefrosico dei tubuli; raramente invece, come da Marcolongo (34) e da altri AA. è stato riscontrato, si ha un reperto di vera nefrite reumatica (albuminuria notevole, ematuria, cilindruria, iperazotemia, ipertensione arteriosa).

Nei nostri casi non abbiamo riscontrato quadri di questo secondo tipo, abbiamo riscontrato incostantemente leggerissime albuminurie e leggere iperazotemie; e che l'anemia ipocromica riscontrata non abbia alcun rapporto col modesto risentimento renale lo dimostra benissimo il caso 15 nel quale il risentimento renale era più manifesto che in tutti gli altri casi, mentre la anemia ipocromica mancava completamente. Insomma le modestissime lesioni renali presenti nei nostri casi non hanno potuto avere nessuna azione, nè determinante nè coadiuvante, sul quadro anemico riscontrato; esse invece, come il quadro ematico, sono l'effetto del processo morboso.

Meno interessanti sono invece i risultati delle nostre ricerche sulle alterazioni della serie bianca; a carico di essa infatti abbiamo riscontrato in circa 2/3 su 31 casi esaminati una leucocitosi più o meno marcata, espressione naturalmente di una reazione di difesa dell'organismo di fronte al processo morboso, ed una formula leucocitaria con neutrofilia e linfopenia nella maggioranza dei casi e talvolta anche con modica neutropenia e linfocitosi relativa, in pochi casi modesta eosinofilia.

Lo schema di Arneth è stato nella maggioranza dei casi deviato a destra. Le prove emogeniche sono state perfettamente normali.

Conclusioni.

1) Nel reumatismo articolare acuto si osserva con discreta frequenza, ma non costantemente, una anemia ipocromica secondaria caratterizzata da diminuzione di circa 1 milione di globuli rossi, da una modica diminuzione dell'emoglobina, da un valore globulare pressochè normale.

2) Detta anemia è da ritenersi determinata da una deficiente eritropoiesi e non da una esagerata emodistruzione, in quanto che non sono stati mai riscontrati elementi giovani della serie rossa nel sangue circolante, ma anzi elementi adulti (modesta e frequente microcitosi), ed inoltre sono state riscontrate resistenze globulari normali, bilirubinemia normale, diminuzione della bilina totale (fecale + urinaria) eliminata nelle 24 ore, indice emolitico in generale basso, assenza di tumore di milza.

3) La modesta ed incostante urobilinuria riscontrata nei reumatici non è sicuramente indice di una esagerata emolisi per i motivi sopra detti, essa è probabilmente soltanto una urobilinuria febbrile, oppure un indice di compromissione funzionale del fegato.

4) Le alterazioni renali in questi malati sono state sempre molto modeste e tali quindi da non poter essere considerate come la causa della anemia riscontrata.

5) A carico della serie bianca è stata riscontrata una frequente leucocitosi accompagnata in generale da neutrofilia con linfopenia e da una deviazione a destra dello schema di Arneth.

6) Le prove emogeniche sono state normali nella maggioranza dei casi.

*
* *

Ringraziamo vivamente il prof. V. Chini, aiuto della Clinica, per i consigli datici durante lo svolgimento della presente nota.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato in numerosi reumatici l'esame emocromocitometrico, la formula eritrocitometrica, le resistenze globulari, la bilirubinemia, il ricambio emoglobinico allo scopo di indagare se in questa malattia esistesse una anemia da esagerata emodistruzione, come avevano pensato alcuni AA., soltanto in base al rilievo frequente di una urobilinuria in questi malati.

Gli AA., in base alle loro ricerche confermano l'esistenza di una modesta anemia ipocromica secondaria, ma la mettono in rapporto con una deficiente eritropoiesi, anzichè con una esagerata emodistruzione, ed escludono che nei loro casi l'urobilinuria, che è stata modesta ed incostante, possa essere un indice di esagerata emodistruzione, essi tendono piuttosto ad interpretarla come una urobilinuria febbrile o come un indice di compromissione funzionale del fegato. Gli AA. escludono infine che l'anemia possa essere dipesa dalle alterazioni renali reumatiche, in quanto che esse nei casi presi in esame erano modestissime.

Gli AA. hanno studiato anche le alterazioni a carico della serie bianca del sangue con la formula leucocitaria e lo schema di Arneth ed hanno riscontrato in generale una leucocitosi accompagnata spesso da neutrofilia con linfopenia, ed una deviazione a destra dello schema di Arneth.

Non hanno riscontrato infine modificazioni delle prove emogeniche.

BIBLIOGRAFIA.

1) Hayem. *Du sang et de ses altérations anatomiques*. G. Masson, éd., 1889.
2) Malassez. Citato da Bezançon e Labbé. *Traité d'hématologie*. Steinheil G., Ed., 1904.
3) Besnier. Citato da Piccoli.
4) Ewing. Citato da Bezançon e Labbé.
5) Korowiki. D. Med. Zt., 1903, 743.
6) Bezançon, Weil et Guillaumin. Annales de Médecin, 1926, 202.
7) Piccoli. Giornale di Clinica Medica, 1930, 981.
8) Findlay. *The rheumatic infection in childhood*. Edward Arnold & Co. 1931.
9) Turriès. C. R. de la Soc. de Biol., 1926, 94, 539.
10) Türk. *Klinische Blutuntersuchungen*. Wien, 1898.
11) Cozzutti. Haematologica, 1936, 567.
12) Stiénon. Ann. de la Soc. de Sc. Méd. de Bruxelles, 1896.
13) Pée. *Unters. über Leukocytose*. Inaug. dissert., Berlin, 1890.
14) Achard et Loeper. Soc. de Biol., 1900.
15) Kahlmeter. Riassunto sul: Kongresszentralblatt für die gesamte innere Medizin, 1925, 38, 75.
16) Ernstene A. Carlton. Am. Journ. Med. Sci., 1930, 12.
17) Corelli. Riforma Medica, 1934, 38, 1449.
18) Bosc e Carrieu. C. R. de la Soc. de Biol., 1913.

19) GAMNA. Minerva Medica, 1925, 737, e Ibid., 1926, 725.
20) CROSETTI. Archivio per le Scienze Mediche, 1925-1926.
21) TESTOLIN e GORTENUTI. Archivio per le Scienze Mediche, 1935, 733.
22) BAIRATI. Minerva Medica, 1933, 122.
23) FEISSLY. C. R. de la Soc. de Biol., 1927, 87, 467.
24) AGAZZOTTI. Boll. della Soc. Ital. di Biol. Sper., 1933, 176.
25) MELLI. Rivista di Clinica Medica, 1927, 530.
26) BROWN. Archiv of Disease in Childhood, London, 1929, IV, 76.
27) CHADWICK. Ibid., 1928, III, 179.
28) POYNTON and SCHLESINGER. *Recent advances in the study of rheumatism*. Churchill, London, 1931.
29) CHALIER e DELORE. Journ. de Méd. de Lyon, 1925, 243.
30) GÉLIS. *Nephrite auguë rhumatismale*. Thèse de Paris, 1924.
31) LESIER, FROMENT e BISSY. Soc. Sciences Méd. de Lyon, 11 nov. 1912.
32) MICHELAZZI. Rassegna di Terapia e Patologia Clinica, 1934, 1.
33) UZAN. *Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de la néphrite rhumatismale*. Thèse de Lyon, 1924.
34) MARCOLONGO. Archivio per le Scienze Mediche, 1936, 105.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Il fenomeno della "riaccensione istaminica" di manifestazioni allergiche cutanee e viscerali.

Dott. FERDINANDO CORELLI, assistente e docente.

Nello studio della patogenesi del quadro allergico si da valore ad amine biogene diverse e particolarmente all'istamina.

Si è pensato che nello choc allergico si producano in modo non ancora precisato, forse per reazione antigene- anticorpo, nelle cellule più o meno lese, sostanze flogogene-istaminosimili, sostanze analoghe anche per azione farmacologica all'istamina.

Tali sostanze prodotte in via specifica, allergia specifica, ma anche in via aspecifica (parallergia) sarebbero responsabili, per azione sulla muscolatura liscia e sugli endoteli capillari, delle varie reazioni generali e locali, vasomotorie, con aumento della permeabilità vasale e fuoriuscita di plasma nei tessuti, ecc., che sono presenti nel fenomeno allergico stesso. Rimandiamo specialmente ai lavori di Lewis e Grant, Dale e collaboratori, Doerr, Manwaring, Kämmerer Dzsinich, ecc., per le differenti dettagliate nozioni ed ipotesi sull'argomento.

La liberazione di istamina o di sostanze istaminosimili avverrebbe anche nello choc di tessuti isolati e sopravviventi, come hanno mostrato Bartosch, Feldberg e Nager.

È noto (Lewis e Grant) che il ponfo istaminico è simile al ponfo d'orticaria e che anche lo choc allergico e lo choc istaminico hanno molti punti di contatto, tanto che per alcuni AA. si tratta di due fenomeni analoghi, uguali essendo anche i fenomeni ematici, umorali, fisicochimici ed istologici che nelle due condizioni si hanno (Kupper, Dzsinich, Pely, Paul e Popper, ecc.). Come ricorda anche Kämmerer, il quadro dell'avvelenamento ista-

minico è uguale in vari punti alla fenomenologia dell'anafilassi ed è uguale poi la terapia (adrenalina) che nelle due condizioni, choc allergico ed istaminico, si fa, l'adrenalina essendo l'antagonista quasi completo dell'istamina. È noto infine che nel sangue, nelle urine ed in certi organi di animali in choc, si sono potute trovare dosi di istamina notevolmente superiori, anche 4 volte superiori (Dzsinich) che negli animali controllo.

Se l'ipotesi dell'importanza dell'istamina o di sostanze istamino-simili nell'insorgenza della sintomatologia allergica è probabile, era naturale chiedersi se nelle condizioni allergiche stesse, con l'iniezione di istamina non si avesse un aumento, una accentuazione, una « riaccensione » cioè dei fenomeni: ciò avrebbe costituito un dato importante per sè stesso ed utile anche nella discussione patogenetica generale.

Con questo scopo noi abbiamo iniettato sottocute istamina in varie condizioni, ritenute o supposte allergiche, viscerali e cutanee e particolarmente in queste ultime, essendo più semplice e diretta l'osservazione dei fenomeni che in tali condizioni insorgono.

Oltre che nelle affezioni allergiche viscerali note, abbiamo osservato anche l'azione che l'istamina per via parenterale esercita sull'*ittero catarrale* comune, affezione che secondo noi, in gran parte dei casi almeno potrebbe considerarsi legata a fatti di natura allergica, espressione cioè di quella che noi chiamiamo *epatite allergica*, di cui parlerò ampiamente altrove riportando anche i buoni risultati ottenuti con la terapia desensibilizzante da noi istituita e nella *glomerulonefrite acuta diffusa*. Anche in questa affezione pure, secondo altre osservazioni ed i risultati terapeutici da noi, per la prima volta, ottenuti con una terapia di desensibilizzazione, la componente allergica in accordo con Masugi, Fahr, Nonnenbruch, Volard, ecc. è da tenersi in grande considerazione.

*
* *

Come *riaccensione istaminica* noi indichiamo un interessante fenomeno che insorge dopo un'iniezione sottocutanea d'istamina e che consiste nell'accentuazione, nell'aumento e nella ricomparsa talvolta completa, talvolta parziale, sempre per breve tempo, della manifestazione presa in esame.

Per fare un esempio di facile osservazione ci riferiamo all'eritema nodoso che può costituire un paradigma anche per altre affezioni. Noi non discutiamo l'importanza dell'allergia tubercolinica, streptococcica, ecc., nè la particolare notevole cutireattività locale, specifica ed aspecifica nell'eritema nodoso, nè i risultati delle prove locali con tubercolina, filtrati streptococcici, ecc. (1); date le premesse: sviluppo di istamina nel fenomeno allergico e posta la patogenesi allergica comune, qualunque sia l'eziologia, specifica od aspecifica, in ogni tipo di eritema nodoso l'istamina verrebbe ad essere importante, potendo tutti inglobarli. Furono studiati in modo particolare fra le altre forme, *14 casi di eritema nodoso.*

Costantemente in tutti, noi abbiamo visto che se si inietta sottocute *istamina* (0,8-1 mmg.) si osserva subito dopo pochissimi minuti, la tipica riaccensione cioè assieme ai fenomeni generali noti, *tre ordini di fatti*: 1) *un notevole aumento dell'intensità specialmente eritematosa, delle manifestazioni prima esistenti;* 2) *la comparsa frequente attorno a molti elementi, di un alone di*

(1) Vedasi per questo il lavoro di CHINI: Boll. Ist. Sierol. Milanese, XIV, II, 1935.

eritema semplice od orticarioide più o meno diffuso a secondo della giovinezza degli elementi stessi, i quali perciò diventano complessivamente più estesi e nei punti in cui sono più vicini possono fra loro confluire; 3) la comparsa di *nuove chiazze eritematose* e talvolta eritematonodose, in *zone che prima erano*, macroscopicamente, *del tutto libere*, sia agli arti inferiori che superiori.

Se l'istamina è iniettata nella fase di regressione dell'eritema nodoso quando questo va gradatamente impallidendo e sta per scomparire, od è da poco scomparso, si osserva allora la ricomparsa della forma, talvolta come era in periodo di stato. Si ha cioè la « riaccensione » talora con propaggini ameboidi attorno ai nodi, nei casi più recenti.

Nei casi in pieno sviluppo la riaccensione si ottiene con dosi minori che quando si fa la riaccensione nella fase di decrescenza delle manifestazioni stesse. Quanto più le manifestazioni sono impallidite e ridotte, tanto maggiore istamina occorre per farle riaccendere fino a che, dopo qualche giorno dalla scomparsa completa, la riaccensione non si ottiene più. Il dato della mancata riaccensione potrebbe servire anche come segno di inizio della guarigione. Con la riaccensione istaminica non si è prodotto aumento di temperatura, nè aumento della dolorabilità locale.

La riaccensione inizia subito, 2-4 m' dopo l'iniezione di istamina, raggiunge il massimo rapidamente entro i primi 10-15 m', si mantiene stazionaria per alcuni minuti e si riduce poi gradatamente e ritorna all'intensità di partenza, entro circa 30-40 m' dall'inizio. Questo tempo corrisponde d'altra parte anche a quello della massima stimolazione della secrezione gastrica sotto l'istamina stessa. La riaccensione istaminica quindi è un fenomeno per lo più passeggero per lo meno nelle forme cutanee, nelle forme viscerali può durare un po' più a lungo. Nelle forme cutanee, eritema nodoso, orticaria, peliosi reumatica, eritema essudativo polimorfo, per lo più si ritorna alle condizioni di prima, ma talvolta si ebbe l'impressione che dopo la riaccensione vi fosse un più rapido avviamento alla guarigione, e noi stiamo osservando nei nostri casi, se l'istaminoterapia intradermica anche nell'eritema nodoso e nell'eritema essudativo polimorfo ed in queste altre forme non possa essere consigliata.

La riaccensione istaminica nell'eritema nodoso si è ottenuta sia nei casi in rapporto con la tubercolosi (coesistenza di lesioni polmonari) sia in quelli in rapporto col reumatismo.

Durante la riaccensione istaminica abbiamo osservato che oltre agli elementi dell'eritema nodoso, *anche la cuti e la intradermoreazione alla tubercolina, sempre fortemente positiva, veniva notevolmente riaccesa.* La intradermoreazione alla tubercolina fatta con la anatubercolina di Petragnani (0,05, 0,10 cc.) qualche giorno prima, dava risultati sempre fortemente positivi, con larga infiltrazione anche 5-10 cm. di diametro, edematosa rossa dolente con centro emorragico, e poussée termica talvolta a 39°-39°,5. La riaccensione istaminica si faceva quando la intradermoreazione stessa andava riducendosi.

La riaccensione istaminica della intradermo o cutireazione alla tubercolina, anch'essa di tipo passeggero, (20-30') mostra la ricomparsa dell'iperemia viva, del turgore in tutta la zona precedentemente interessata ed abitualmente l'iperemia si estende anche all'intorno. La riaccensione dell'eritema nodoso e della cuti ed intradermoreazione alla tubercolina, ottenuta con l'istamina per via parenterale è quindi differente dalla semplice iperemizzazione ciano-

tica che si può ottenere facendo la stasi venosa all'arto stesso, oppure facendo stare in piedi il paziente. La riaccensione della cuti o intradermoreazione alla tubercolina, con l'istamina sottocute si ottiene anche in altri stati morbosi in cui tali prove siano positive. Anche altre e di varia natura cuti od intradermoreazioni positive possono essere riaccese dall'istamina per es. l'intradermoreazione di Casoni, ecc.

È noto che la maggioranza dei casi di eritema nodoso sono in rapporto con l'infezione tubercolare, ora qualche caso può presentare contemporanea compartecipazione ghiandolare specie ilare e lesioni polmonari di tipo essudativo congestizio, forme essudative del tipo dell'infiltrato precoce. Ci si può chiedere se in questi casi specifici la contemporanea presenza ed insorgenza dell'eritema nodoso, forma che riteniamo a patogenesi allergica, con la forma polmonare suddetta non possa in certo modo appoggiare anche l'ipotesi, già sostenuta da vari AA., secondo cui anche quest'ultima sarebbe una forma allergica di tubercolosi, così come tali si tendono ad interpretare (Pende, ecc.) certi « infiltrati fuggevoli, infiltrati labili », certi « infiltrati transitori con eosinofilia » (Löffler) e certe reazioni perifocali di tipo essudativo congestizio, più o meno transitorie, flussionarie, certe infiltrazioni epitubercolari.

Il particolare tipo di lesione essudativa polmonare più o meno esteso potrebbe assumere cioè in un certo numero di casi ed in determinati *terreni, terreni con note allergiche*, un significato patogenetico corrispondente a quello della manifestazione cutanea eritematonodosa. L'insorgenza talvolta rapida, talvolta con emottisi e l'evoluzione così differente che può aversi per i focolai polmonari può dipendere oltre che dal grado di sensibilizzazione, iperergia generale e locale, anche dalle qualità stesse del tessuto in cui si svolge, tessuto polmonare in continua trazione elastica.

Ora, come si ottiene nella manifestazione cutanea, eritema nodoso, la riaccensione istaminica, a parte l'interpretazione ed il valore del « fenomeno riaccensione », altrettanto si potrebbe ottenere e clinicamente e radiologicamente nella manifestazione polmonare. A tal proposito sono da ricordare le ricerche di Luzzatto Fegiz, della scuola di Morelli il quale con l'istamina in varie forme polmonari specifiche a scarsa sintomatologia stetoacustica ha notato una accentuazione passeggera dei sintomi e corrispondente accentuazione radiologica. Altri AA. Videla e Lamarque, Monanni, Cecchini, e Frasca hanno controllato i reperti di Luzzatto Fegiz, ottenendo una accentuazione stetoacustica anche in altre forme polmonari non tubercolari (azione aspecifica?).

È noto poi che in un certo minor numero di casi l'eritema nodoso può essere in rapporto con il reumatismo articolare acuto, così in uno dei nostri 14 casi vi era contemporaneamente reumatismo articolare acuto in atto ed eritema nodoso. Ora nel reumatismo articolare acuto è già stato prospettato come è ben noto da vari AA. ed anche dalla nostra Clinica, l'importanza di contemporanei fattori di allergia e recentemente Akerblom ha supposto che la manifestazione reumatica possa originarsi da un avvelenamento con istamina o con sostanze istaminosimili, e che il reumatismo umano oltre che da un fattore infiammatorio possa essere prodotto o favorito da una inondazione, forse di origine intestinale, di istamina. Da questo concetto che noi non discutiamo l'A. trae anche un metodo di cura del reumatismo.

In questi particolari casi di eritema nodoso in rapporto con l'infezione reumatica, mentre si può pensare si tratti anche di una iper-

sensibilità ai prodotti streptococcici si può pure ripetere quanto si è ora detto a proposito di eritema nodoso e infiltrato precoce e trarre cioè dalla patogenesi allergica dell'eritema nodoso un altro, un ulteriore appoggio per la teoria che considera anche una componente allergica nel reumatismo articolare acuto. Si troverebbe inoltre ancora un altro *punto di contatto* fra determinate fasi, *fasi allergiche*, della *malattia reumatica* e della *malattia tubercolare*.

Anche nel reumatismo articolare acuto, la riaccensione istaminica può essere in determinati casi e condizioni, positiva potendosi avere un aumento dell'eritema periarticolare a carico delle articolazioni interessate.

In altre manifestazioni cutanee e nelle malattie esantematiche (morbillo, scarlattina, esantemi vari, ecc.) nelle quali è molto spesso positiva, la riaccensione istaminica è tuttora allo studio.

È sulla base dei rapporti che possono correre fra istamina ed affezioni allergiche che si può anche spiegare l'indicazione in varie forme dell'istaminoterapia a minimali dosi progressive secondo pratiche diverse (iniezioni intradermiche, scarificazioni, iontoforesi come Deutsch, e Jacchia, ecc. consigliano nelle algie reumatiche). Ciò è stato fatto nell'asma: Ramirez e Georges, Stahl e Masson, Piquet, Israel, Jacob e Mayer, Dzsinich e Paul; nell'orticaria di varia origine: Fiessinger e Gaydos; nell'emicrania: Friedlander e Peron; nell'edema di Quincke: Millet e Brown; nel prurito: Erstene e Bonks, con lo scopo di rendere più resistente (Dzsnich e Paul) il soggetto e, come se fosse una vaccinazione (N. Fiessinger e Gaydos), arrivare ad una desensibilizzazione od assuefazione. Così noi abbiamo fatto, con successo, in un caso, pubblicato nel 1935, di ipersensibilità agli estratti epatici in una anemia perniciosa, così si può fare nell'allergia insulinica, ecc. e noi ci chiediamo, come già si è detto, se anche nell'eritema nodoso e nell'eritema essudativo polimorfo l'istaminoterapia non possa riuscire utile.

A questo stesso meccanismo di azione desensibilizzazione si possono forse attribuire i miglioramenti ottenuti anche con certe cure fisiche, per es. con i raggi ultravioletti, in forme allergiche ed anche nell'eritema nodoso per trasformazione, come pensa Ellinger, di una parte dell'istidina dell'epidermide in istamina.

Noi ci chiediamo inoltre se fra le altre ragioni di *riaccensione di focolai latenti di tubercolosi*, di insorgenza di *processi congestivi essudativi polmonari* con emoftoe, dopo o durante *l'elioterapia* sia artificiale che naturale incautamente fatta per es. al mare, non ci possa essere *anche la componente istaminica*, per istamina o sostanze istaminosimili prodottesi sotto l'azione dei raggi solari stessi, specie ultravioletti, sostanze che poi riaccendono un focolaio latente o quiescente.

Talvolta sarebbe stato anche visto durante l' elioterapia insorgere pure l'eritema nodoso, ma è difficile in tal caso poter decidere se si tratti di conseguenza o di pura coincidenza. Con lo stesso meccanismo forse può essere spiegata la comparsa di crisi di emicrania, di asma, di coliche epatiche a tipo allergico, dopo esposizione incauta ai raggi solari, in determinati soggetti.

Oltre che nell'eritema nodoso, affezione cioè, come sostiene anche il nostro Maestro e come hanno supposto Doyer, Collis, Fornara, Moritz e Dora, Gougerot, ecc., a patogenesi allergica, talora di eziologia diversa dalla tubercolare, più frequente, e cioè talora da infezione reumatica, streptococ-

cica, da sostanze tossiche, ecc.), la riaccensione istaminica si può osservare, come già si disse, anche in altre manifestazioni allergiche: così nell'orticaria, nella malattia da siero, nell'edema di Quincke, nel quale edema di Quincke si deve usare grande cautela, e cioè procedere con dosi minime di istamina potendo eventualmente anche aggravare o far comparire edemi in zone pericolose (glottide!).

Era già noto d'altra parte per osservazioni isolate e riportate più o meno occasionalmente, che un'iniezione di istamina può scatenare in un soggetto emicranico un attacco di *emicrania* (Dollken, ecc.) e anche noi l'abbiamo osservato, così un'iniezione di colina (Klee e Grossmann) e si era pure visto che l'istamina può scatenare in un asmatico un *accesso d'asma* (Dzsinich, Gottsch, ecc.) e così può avvenire nella *febbre da fieno, rinite* e *congiuntivite vasomotorie*.

Nell'eritema nodoso stesso, Stefanutti e Jantria della nostra Clinica hanno osservato in un'ammalata già guarita, ricomparire per 1 ora la forma cutanea dopo iniezione di istamina. Noi recentemente abbiamo notato in un soggetto modicamente itterico, che aveva appena superata una *colica epatica*, a due ore di distanza da un'iniezione di 1 mgr. di istamina, assieme ad un modico aumento di volume del fegato, in corrispondenza della regione colecistica, la comparsa di una globosità tesoelastica, grossa come un uovo di gallina, modicamente dolente, la quale si è ridotta lentamente dopo 4-5 ore. Ci siamo chiesti se tale reperto non fosse dovuto ad un edema della colecisti prodotto dall'istamina stessa, in una colecisti già da prima interessata.

Ammettendo, la patogenesi allergica di certe *coliche epatiche*, non calcolose, come è noto per altre *gastroenteropatie* (vedi Rowe, Urbach, Melli, Alessandrini, Paviot, Chevallier, ecc.) e sapendo il meccanismo di sviluppo del fenomeno allergico ed il meccanismo d'azione dell'istamina, la « riaccensione » prodotta in queste forme dall'istamina potrebbe trovare una spiegazione, e forse un certo appoggio la patogenesi allergica generica supposta in tali affezioni.

Ittero cosidetto catarrale e riaccensione istaminica.

L'ittero cosidetto catarrale è da noi considerato, almeno in un certo numero di casi, quale epatite allergica, con o senza contemporaneo interessamento della stessa natura delle vie biliari, donde le varietà di ittero catarrale stesso.

Nell'ittero catarrale noi abbiamo osservato dopo l'iniezione d'istamina, in un caso, già osservato nel dicembre 1935, anche una ripresa in pieno del quadro morboso generale, con febbre, vomiti, depressione, con aumento dell'ittero, e del volume del fegato (aumento dell'edema negli spazi di Disse?). A tale riaccensione clinica non sempre evidente però, può corrispondere talvolta un *aumento della bilirubinemia*, come abbiamo visto con Malaguzzi ed un certo aumento ed un prolungamento della curva della glicemia provocata con levulosio rispetto alla stessa prova fatta senza istamina. Questo corrisponde all'aumento dopo istamina della galattosuria come Eppinger e Faltitscher, Pellegrini hanno osservato nell'ittero catarrale stesso. E coincide con l'osservazione di Stefanutti secondo la quale l'iniezione di istamina negli epatici, ittero da epatite ed anche però ittero da stasi, porta ad una ipercolesterinemia invece che ad un abbassamento del tasso colesterinemico come avviene nei normali.

Glomerulonefrite acuta diffusa e riaccensione istaminica.

La patogenesi allergica di questa affezione sembra oggi trovare sempre più appoggi specialmente dopo le ricerche di Masugi e le conferme di Fahr. Anche le nostre osservazioni e specialmente i nostri risultati terapeutici sono in accordo. In questa forma ci siamo limitati ad osservare la riaccensione in un caso solo; in questo si è notato: 1) nelle prime 18 ore un aumento notevole dell'albuminuria i cui valori sono quasi raddoppiati; 2) aumento anche dell'azotemia, e la comparsa durante l'azione dell'istamina di una cefalea violenta e passeggera simile a quella che il paziente già emicranico, aveva nei precedenti accessi.

Se si pensa come l'istamina possa aumentare nella pelle le manifestazioni specie eritemato-essudative, dell'eritema nodoso, dell'eritema essudativo polimorfo, o della peliosi reumatica, il ponfo di orticaria, l'edema di Quincke, ed il ponfo di « orticaria dei bronchi » asma bronchiale, ecc., si può anche ammettere che aumenti l'edema degli spazi di Disse nell'ittero cosidetto catarrale e nei casi di glomerulonefrite diffusa aumenti l'edema infiammatorio del rene.

Ne conseguirebbe l'aumento della sintomatologia locale rispettivamente epatica o renale, aumento però che, seppure passeggero, può essere in un organo come il rene, non sempre ben sopportato.



Riguardo al valore che la riaccensione istaminica può assumere nella *diagnosi differenziale* specie di manifestazioni cutanee ricorderemo alcuni casi di affezioni combinate. In uno si trattava di una donna di 23 anni, nella quale vi era da tre giorni un eritema nodoso e da un mese un *sifiloderma diffuso* a manifestazioni eritematose e papulose. Con l'istamina si riaccese solo l'eritema nodoso, la manifestazione luetica rimase indifferente.

Un secondo caso, donna di 23 anni, che aveva già sofferto di eritema nodoso l'anno prima, presentava alle gambe contemporaneamente con l'eritema nodoso da circa un mese e mezzo, altre manifestazioni interpretate dallo specialista dermatologo genericamente come *tuberculidi*. I singoli elementi iniziavano come chiazze erimatose che successivamente diventano eritemato nodose, si infiltravano e colliquavano con fuoriuscita di sostanza purisimile densa. Alcune zone invece rimanevano allo stadio eritemato-nodoso. Intradermoreazione con l'anatubercolina Petragnani era fortemente positiva, a tipo necrotico bolloso, con reazione termica. Con la riaccensione solo le manifestazioni eritematonodose e solo quelle più recenti aumentarono d'intensità, le altre, quelle più vecchie e quelle ulcerate rimasero invariate. In questo caso tre iniezioni endovenose di salicilato di sodio dettero notevoli reazioni termiche (39°-40°) con le quali la forma rapidamente si ridusse.

In un terzo caso, ragazzo di 16 anni, esisteva un eritema nodoso, con congiuntivite flittenulare ed una vecchia manifestazione a tipo *psoriasi*. La riaccensione fu positiva per il primo, negativa per l'altra, psoriasi; marcata la riaccensione, ugualmente temporanea, anche dell'intradermoreazione alla anatubercolina ed aumento pure lieve a carico della manifestazione congiuntivale.

Come esempio per i 14 casi di eritema nodoso osservati ricordiamo, poichè la riaccensione è pressochè uguale in tutti, i tre seguenti:

1) donna di anni 21, tipico eritema nodoso iniziato una settimana fa, at-

tualmente (settembre 1936) è in fase regressiva; anche la febbre è in discesa, persiste però dolore al toccamento e prurito marcato attorno all'eruzione sulle due gambe, qualche elemento alle coscie ed ai gomiti.

Intradermoreazione con l'anatubercolina fortemente positiva alle gambe. Radiologicamente infiltrazione ilare. Riaccensione istaminica (0,8 cc. istamina Bayer) sottocute: si ottiene subitanea marcatissima riaccensione di tutti gli elementi vecchi e giovani, quelli più recenti sono contornati da ampie zone orticariformi ameboidi. Nei singoli elementi eritematonodosi è evidente più che tutto l'aumento dell'eritema. Compaiono nuove chiazze alle gambe alle coscie ed ai gomiti, non altrove.

La cutireazione con l'istamina fatta nei primi minuti dalla riaccensione, dà un grosso ponfo contornato da un largo alone eritematoso; strisciando, stimolo meccanico, in modo abbastanza intenso, durante la riaccensione sulla pelle indenne si ottiene un marcato eritema quale non si ottiene il giorno dopo senza istamina. Dopo 20 minuti inizia la regressione che è completa, ritorno alle condizioni di partenza, dopo circa 40 minuti, le chiazze comparse ex novo durante la riaccensione scompaiono. In questo caso dopo due ore la manifestazione è in notevole regressione rispetto all'intensità di partenza.

2) Donna di 35 anni. Presenta (marzo 1936) eritema nodoso e reumatismo articolare acuto in atto. Temperatura a 39°. Cutireazione alla tubercolina positiva. Riaccensione: 1 mgr. di istamina Bayer: tipica risposta per l'eritema nodoso, come ora si è detto, per il reumatismo si nota aumento notevole dell'eritema periarticolare, sulle articolazioni interessate, anch'esso transitorio. Non aumento della temperatura, dei dolori, dell'edema periarticolare. Ripetuta dopo 10 giorni dalla guarigione, la riaccensione fu negativa.

3) Bambino di 12 anni, con un tipico *eritema nodoso* molto diffuso agli arti inferiori e due manifestazioni simmetriche alle regioni sottopalpebrali giudicate anche dallo specialista dermatologo come *eritema essudativo polimorfo* (due chiazze eritematose rilevate anulari con vescicole sul margine) febbre sui 38°,5, cuti ed intradermoreazione con la anatubercolina Petragnani (0,05 cc.) fortissimamente positive, bollose, emorragiche con propaggini linfangioitiche; radiologicamente infiltrazione ilare.

La riaccensione istaminica (0,7 cc. Imido) eseguita in fase di decrescenza è stata marcatamente positiva sia per l'eritema nodoso, come sopra si è detto, quanto *anche per le manifestazioni di eritema essudativo polimorfo* e per questo più sulla componente eritematosa rilevata che sulla parte vescicolare.

Così si è visto pure in un altro caso in cui agli arti inferiori c'erano larghe eruzioni di eritema nodoso ed agli arti superiori ed al collo, diffuse manifestazioni di eritema essudativo polimorfo con cutireazione alla tubercolina fortemente positiva.

Eritema nodoso, eritema essudativo polimorfo e cutireazione alla tubercolina presentarono una notevolissima riaccensione istaminica.

Come dato ugualmente interessante ricorderò ciò che si può osservare nei soggetti con edemi per esempio nella cirrosi epatica, in cui la metà superiore del corpo sia asciutta e quella inferiore edematosa. Mentre sulla parte edematosa dopo l'iniezione d'istamina fatta nella regione deltoidea, lievi modificazioni si notano sul colorito della pelle e qui interferisce l'edema, la stasi capillare, il ritardo della circolazione, sulla metà superiore del tronco, esente da edemi, e sul volto, si può notare un notevole eritema, a chiazze vicine fra loro, più o meno larghe, più o meno confluenti. Si può avere così distinta nel

soggetto, la metà inferiore edematosa ed uniformemente solo un po' cianotica e la metà superiore fortemente arrossata, eritematosa a chiazze morbilliformi, scarlattiniformi, con demarcazioni fra le due zone verso la base del torace.

***

Si è notato inoltre in due pazienti che se subito dopo l'iniezione d'istamina si striscia fortemente una zona di pelle libera da manifestazioni, compare in questa zona un eritema più intenso di quando si fa lo stesso strisciamento senza contemporanea iniezione di istamina; forse si ottiene con lo stimolo meccanico intenso sugli endoteli capillari durante l'azione dell'istamina, una localizzazione, una iperazione dell'istamina circolante sui capillari stimolati.

***

Dobbiamo finalmente porci due domande:

1) Come agisce l'istamina in queste forme?

2) Che valore può avere la riaccensione istaminica?

1) L'istamina agisce sui capillari aumentando il loro calibro, specie nel territorio cutaneo e muscolare ed aumentando la permeabilità capillare stessa donde l'edema, essudazione; ritornando al caso particolare dell'eritema nodoso, che ci serve da paradigma per tutte le altre forme e ricordando le particolari lesioni locali della forma, si può spiegare, in accordo con l'ipotesi patogenetica del fenomeno allergico, come l'*istamina entrando in circolo agisca solo od elettivamente sulle zone in precedenza interessate. I capillari di queste zone dimostrano così di rimanere sensibili all'istamina stessa* anche quando la forma è in via di scomparsa od è da poco tempo già completamente *clinicamente ridotta*, forse per *una ipersensibilità regionale* locale dei capillari analogamente a quanto si ammette per l'orticaria. È poi *sorprendente la rapidità* con cui può iniziare in qualche caso la riaccensione, già dopo 2-4 minuti, denotando che possono bastare quelle minime quantità di istamina che in quel breve lasso di tempo si possono essere riassorbite, per dare in quelle determinate zone, la risposta locale rapidità che si può collegare forse con la rapidità di formazione del cosidetto veleno allergico e di comparsa della reazione allergica stessa. Per spiegare poi la comparsa di chiazze di eritema anche in zone non mai precedentemente interessate, si può anche pensare che nell'eritema nodoso, esistano delle zone cutanee egualmente interessate, ma non tanto però da rendersi manifeste clinicamente e macroscopicamente; queste sotto l'azione istaminica, possono essere tanto aumentate da rendersi, seppure per poco, ugualmente manifeste.

2) Che valore può avere la riaccensione istaminica? Qui la risposta non è facile.

Può il fenomeno della riaccensione istaminica anche se passeggero e talvolta parziale, appoggiare l'ipotesi che fa dell'*istamina uno dei determinanti del fenomeno allergico?*

Può la riaccensione istaminica, quando sia positiva, parlare in favore della patogenesi allergica della manifestazione corrispondente, anche se l'eziologia è infettiva?

In molte forme, come si è detto, essa è positiva, anche in manifestazioni in cui non è sicura la componente allergica o non è ammessa. In certe manifestazioni esantematiche (morbillo, febbre eruttiva, tifo esantematico be-

nigno o morbo di Brill, scarlattina, ecc.) essa è positiva: si potrà perciò dire che queste manifestazioni esantematiche di tali malattie sono manifestazioni di ordine allergico nel quadro infettivo della malattia?

Mentre è da ricordare che qualche Autore nega all'istamina, ogni partecipazione al fenomeno allergico, ci si deve chiedere se essa abbia un valore specifico nelle manifestazioni allergiche o piuttosto aspecifico, generico dovuto all'azione farmacologica propria dell'istamina, azione permeabilizzante con vasodilatazione ed essudazione in *ogni focolaio infiammatorio* sede di infiammazione allergica o non allergica, e con punto di attacco prevalentemente dove i capillari sono già interessati, chiazze di orticaria, nodi di eritema nodoso, di eritema essudativo polimorfo, ecc., in ogni punto cioè in cui vi sia una manifestazione eritematosa, eritemato essudativa di data piuttosto recente seppure da cause multiple.

Valorizzando i concetti inizialmente ricordati a proposito dei rapporti ammessi da vari AA. fra istamina ed affezioni allergiche si sarebbe portati a rispondere secondo la prima ipotesi: però coi dati di cui finora disponiamo, *non crediamo si possa ancora concludere in modo definitivo*. Oltre che nella infiammazione allergica, allergico-iperergica, all'istamina si attribuisce importanza anche in altri processi infiammatori di natura diversa, nei processi infiammatori banali sostanze istaminosimili si produrrebbero, specie dai neutrofili, nel focolaio od intorno ad esso (Loos). *Ulteriori osservazioni sono quindi necessarie per concludere.*

Ad ogni modo, a parte l'interpretazione che potrà successivamente avere, il *fenomeno della riaccensione istaminica*, che noi descriviamo, *è per se stesso ugualmente interessante da essere segnalato;* il suo studio può essere fonte di deduzioni importanti.

RIASSUNTO.

Dati i rapporti che si ammettono fra istamina o sostanze istaminosimili ed allergia, l'A. ha voluto vedere l'azione che l'istamina iniettata sottocute ha specialmente in manifestazioni considerate allergiche o nelle quali può figurare un fattore allergico. Oltre a quelle ben note orticaria, asma, edema di Quincke, ecc., fra le affezioni allergiche, l'A. in seguito anche alle sue ricerche annovera l'ittero catarrale, quale epatite allergica e la glomerulonefrite acuta diffusa.

Data la maggiore evidenza e facilità di osservazione dei risultati l'A. ha osservato specialmente l'azione dell'istamina (cc. 0,8-1 sottocute) nelle forme cutanee, orticaria, ecc., ed in modo particolare in 14 casi di eritema nodoso.

Costantemente ha notato il *fenomeno* che chiama della « *riaccensione istaminica* », che consiste in tre ordini di fatti:

1) aumento dell'intensità specie eritematosa dei singoli elementi;

2) comparsa frequente attorno ad essi di un alone più o meno diffuso di eritema, sì che gli elementi vicini possono fra loro confluire;

3) comparsa di nuove chiazze eritematose in zone di cute prima completamente libera.

Tale fenomeno che inizia pochi minuti dopo l'iniezione e che è passeggero, scomparendo dopo 30-40 m', si osserva pure oltre che nell'orticaria di qualsiasi origine, edema di Quincke, malattia da siero, ecc., nell'eritema essudativo polimorfo nelle forme esantematiche infantili ed in varie altre ma-

nifestazioni cutanee eritemato essudative ad eziologia infettiva o meno, nel tifo esantematico benigno, febbre eruttiva, esantemi tossico-allergici, ecc.

Con l'istamina sottocute si ottiene pure la riaccensione della cuti od intradermoreazione alla tubercolina, come si può ottenere la riaccensione passeggera di un focolaio polmonare e la riaccensione di ogni altra cuti od intradermoreazione positiva.

Sono discussi i rapporti che dal punto di vista allergico possono correre fra malattia reumatica e malattia tubercolare (corrispondenti fasi allergiche).

Nell'ittero cosidetto catarrale talvolta si ha con l'istamina un aumento della bilirubinemia e della curva glicemica da carico con levulosio.

Nella glomerulonefrite diffusa acuta si può avere un aumento dell'albuminuria e dell'azotemia.

Sono riportati alcuni casi come esempio di riaccensione ed alcuni in cui essa può servire come elemento per la diagnosi differenziale.

È discusso il valore e l'interpretazione generale del fenomeno.

III.

Clinica Pediatrica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Luigi Spolverini.

Ospedale di S. Spirito in Sassia - Sala Lancisi
Primario: Prof. Francesco Bignami.

L'azione della lipoitrina sul ricambio degli idrati di carbonio.

Dott. Gaetano Borruso, aiuto degli Osp. Riuniti e doc. nella R. Università.

Alle indicazioni fornite dalla Clinica e dalla ricerca sperimentale sulla regolazione ipofisaria del ricambio dei grassi si è più volte obbiettato, specie in America (Atwell, Bailey e Bremer, ecc.) e in Francia (Camus e Roussy), che i quadri morbosi osservati possono riportarsi a lesioni sempre coesistenti dei centri nervosi.

Ma la concezione che considera ipofisi e centri nervosi unitariamente come costituenti il sistema ipofiso-diencefalico (Pende, Biedl, di Guglielmo, Raab, Kylin, ecc.) ha trovato in seguito così vasta conferma da potersi oggi considerare ampiamente provata.

Le ricerche istologiche hanno indicato la via che segue il secreto ipofisario per giungere alla diretta stimolazione dei centri nervosi (Cushing e Goetsch, Biedl, Collin, Popa e Fielding); quelle più recenti di Roussy e Mosinger hanno specificato i molteplici rapporti tra sistema nervoso centrale e ipofisi; Raab e Kerschbaum hanno mostrato la presenza della sostanza ipofisaria attiva sul ricambio dei grassi nel cervello intermedio e, affinchè questa possa svolgere la sua normale azione, è stata dimostrata da Raab necessaria la integrità dei centri e delle loro correlazioni neuro-vegetative. Fin dal 1926 Raab potè dimostrare che l'iniezione di forti dosi di pituitrina determina una diminuzione dei grassi neutri nel sangue circolante; in ricerche più recenti, confermate da me nell'uomo, si ottennero uguali risultati con

un estratto acquoso del lobo anteriore (Raab e Kerschbaum). La sostanza ipofisaria anteriore attiva sul ricambio dei grassi fu indicata con il nome di « *lipoitrina* ».

Poichè sotto l'azione di preparati ipofisari, attivi sul ricambio dei grassi, si nota, contemporaneamente alla diminuzione dei grassi nel sangue un aumento di essi nel fegato, che si prolunga per più ore, si può ritenere che la lipoitrina agisca diminuendo il contenuto dei grassi del sangue e aumentandone l'assorbimento da parte del fegato; verosimilmente qui ne è operata la combustione sotto lo stimolo di un'altra sostanza ipofisaria anteriore (Fettstoffwechselhormon » di Anselmino e Hoffmann, orofisina di Magistris), che sembra doversi tener distinta dalla lipoitrina, poichè ha come effetto caratteristico un chiaro aumento dei corpi chetonici del sangue circolante, mentre la lipoitrina, contrariamente ad ogni logica aspettitava, ne causa per lo più una leggera diminuzione. (Raab, Borruso).

Risulta però da ricerche mie e di Ruggieri che nella magrezza si ha una inversione del normale effetto della lipoitrina sui corpi chetonici (lieve aumento anzichè diminuzione); sembra dunque che, almeno in speciali condizioni, la lipoitrina possa intervenire, oltrechè sull'assorbimento dei grassi da parte del fegato, anche sulla loro combustione intra-epatica.

La constatazione fatta da più parti che la pituitrina determina un aumento della glicemia, pone il problema se anche l'azione della lipoitrina sul ricambio dei grassi debba essere considerata secondaria a modificazioni indotte nel ricambio degli idrati di carbonio. Si potrebbe infatti pensare che la lipoitrina agisca attraverso una mobilizzazione di adrenalina, onde impoverimento del fegato del suo contenuto in glicogeno e corrispondente migrazione dei grassi dal sangue verso di esso (identificazione della lipoitrina con l'ormone iperglicemizzante contro insulare di Lucke?). È del resto evidente che ogni ormone, che agisce sul ricambio degli idrati di carbonio agisce anche su quello dei grassi, come è noto, ad es. per l'insulina (Lombroso, Frank Hartmann e Nothmann, Geelmuyden, Laufberger, Ascoli, Silvestri e Marino, Condorelli, Bufano). Ma per quanto concerne più direttamente il problema posto si deve notare:

1) Non tutte le ricerche sono concordi nel mostrare una iperglicemia per iniezioni di pituitrina. Così Falta e Bernstein nei conigli con iniezioni di grandi dosi di piutuitrina non osservano mai glicosuria, Falta e Pristley pure nei conigli mai iperglicemia; Dresel dopo breve e piccola ascesa della glicemia trovò una diminuzione di questa, Stenstroem nessuna modificazione, Burn a volte un aumento a volte un abbassamento. Le ricerche, condotte nell'Istituto di Biedl, da Partos e Katz Klein possono chiarire in parte i reperti contraddittori.

Da esse risulta che l'iniezione di pituitrina provoca negli animali a ricco contenuto di acqua una forte idremia, che può nascondere la contemporanea iperglicemia; se per contro la pituitrina è iniettata in animali tenuti a regime secco si osserva una iperglicemia, del resto piccola e fugace. Inoltre è certo che la composizione dei preparati in commercio è molto incostante e mi sembra verosimile ritenere che, poichè le ricerche sono state condotte con estratti posteriori contenenti più sostanze ipofisarie, la diversità dei risultati ottenuti è riferibile anche alla varia concentrazione delle varie sostanze presenti nel preparato. Ricerche più recenti (Imrie, Thaddhea, Houssay ecc.) hanno indicato l'esistenza di sostanze ipofisarie posteriori ad azione modi-

camente iperglicemizzante; dunque anche a queste ultime si deve ascrivere l'elevazione della glicemia osservata inconstantemente per iniezione di pituitrina.

2) Per quanto riguarda la lipoitrina è stato dimostrato da Raab che essa è presente anche in alta concentrazione in estratti ipofisari posteriori, probabilmente perchè nel passagio dall'ipofisi anteriore ai centri nervosi viene concentrata in notevole quantità nell'ipofisi posteriore. Ma è verosimile che anche sostanze ad azione iperglicemizzante, elaborate dall'ipofisi anteriore ed agenti mediante stimolazione dei centri diencefalici, siano presenti in estratti dell'ipofisi posteriore e la diversa concentrazione di queste rende comprensibili i diversi risultati ottenuti dai vari autori ed inoltre va tenuta presente la ricordata azione iperglicemizzante dell'ipofisi posteriore.

Poichè dunque non si può essere autorizzati a dedurre dall'azione della pituitrina quella della lipoitrina sul ricambio degli idrati di carbonio, le ricerche seguenti prendono direttamente in esame l'azione della lipoitrina (preparata secondo Raab e Kerschbaum) sul ricambio degli idrati di carbonio, il che dall'esame della letteratura sull'argomento non mi risulta finora sia stato fatto.

Tale ricerca mi sembra adatta allo scopo di chiarire se l'ipofisi anteriore intervenga nel ricambio dei grassi solo indirettamente mediante modificazione di quello degli idrati di carbonio o direttamente con l'elaborazione di una sostanza ad azione specifica.

È stato già accennato allo strano comportamento dei corpi chetonici in seguito ad iniezione di lipoitrina (leggera diminuzione della chetonemia). Per spiegare tale comportamento Raab emise l'ipotesi di una combustione intraepatica dei grassi non passante per la formazione dei corpi chetonici. È del resto da ricordare a tal proposito che, accanto al meccanismo di ossidazione in β, indicato dai lavori fondamentali di Embden e Knoop, le ricerche di Leathes hanno mostrato, fin dal 1908, l'esistenza di un secondo modo di scissione dei grassi nel fegato attraverso la desaturazione degli acidi grassi e formazione di acidi grassi non saturi. Le recenti ricerche di Wachstein tendono a dimostrare che dei due modi di scissione dei grassi il fegato malato sceglie, in misura prevalente, quello che passa attraverso la formazione di grassi non saturi.

Negli obesi in cui, a differenza del normale, si provoca una forte iperchetonemia per carico alimentare di olio, io ho constatato che, se contemporaneamente al carico alimentare s'inietta lipoitrina, la quale in tali soggetti è senza effetto sulla lipemia, viene completamente abolita o fortemente diminuita la iperchetonemia provocata dal solo carico alimentare.

A spiegare tale singolare comportamento ho emesso l'ipotesi, sopratutto sulla base delle ricerche di Steppuhn e collaboratori e di Anselmino e Hoffmann, che nel preparato iniettato fosse presente, oltre la sostanza specificamente attiva sul ricambio dei grassi, anche una frazione insulotropa che, agendo come le piccole dosi d'insulina, aumenta le riserve glicogeniche, scarse nel fegato degli obesi (Kugelmann) e così riesce a impedire la iperchetonemia in essi provocata dal solo carico alimentare. Non sembra infatti si possano spiegare i risultati ottenuti negli obesi ammettendo che la lipoitrina operi in essi una scissione dei grassi passante prevalentemente per altra via che quella della ossidazione in β. Giacchè negli obesi la lipoitrina è senza

effetto sui grassi del sangue circolante, si dovrebbe ammettere che, mentre manca l'azione principale della lipoitrina, ne è presente un'altra ipotetica (prevalente scissione dei grassi per desaturazione); ipotesi evidentemente troppo artificiosa.

Le attuali ricerche tendono anche a chiarire se ed entro quali limiti è valida l'ammissione suddetta della presenza nell'estratto ipofisario anteriore impiegato di una sostanza ad azione insulotropa.

RICERCHE PERSONALI.

È stata studiata l'azione della lipoitrina in individui normali (o del tutto sani o in piena convalescenza di malattie lievi che non possono avere ripercussioni sul ricambio). In gran parte le determinazioni sono state fatte in bambini tra i 5 e gli 11 anni, perchè è parso più facile trovare in essi materiale sicuramente esente da tare che possono influire sul ricambio e perchè era per noi particolarmente interessante chiarire quale fosse il comportamento proprio dell'infanzia. Inoltre è stato studiato il comportamento della glicemia in un congruo numero di adulti sani.

Le ricerche sono state condotte in individui tenuti a digiuno da circa 12 ore; la sera precedente era stato dato loro una pasto normalmente ricco di idrati di carbonio.

In un primo gruppo di malati è stata determinata la glicemia a digiuno, praticata subito dopo il primo prelievo di sangue una iniezione intramuscolare di lipoitrina, eseguite le determinazioni successive ad intervalli regolari di un'ora per tre ore, tenendo i pazienti a digiuno per tutto il tempo dell'indagine: in un secondo gruppo è stata studiata l'azione della lipoitrina sulle curve glicemiche alimentari semplici, in un terzo su quelle da doppio carico di zucchero secondo Staub-Traugott, in un quarto infine sulle curve glicemiche da carico endovenoso di glucosio.

Le determinazioni sono state eseguite sul sangue capillare con il metodo di Hagedorn Jensen. Il valore iniziale della glicemia a digiuno è fornito dalla media di due determinazioni parallele.

Tutti i pazienti erano apirettici al momento della ricerca e già da parecchi giorni prima dell'esame.

1° *Gruppo* (tabella n. 1, grafiche n. 1 e 2).

Sono stati esaminati 20 individui di cui 11 rappesentati da bambini tra 17 e i 12 anni, 9 da adulti tra i 17 e i 57 anni. Sono stati espressamente esclusi gli individui attempati (iperglicemia o prolungamento delle curve glicemiche nella vecchiaia) (Botti, Pende, ecc).

I valori della glicemia a digiuno oscillano tra un minimo di milligr. 73 % e un massimo di milligr. 111 %. Non vengono riscontrate differenze da potersi mettere chiaramente in rapporto con l'età. Subito dopo la prima determinazione viene praticata una iniezione endomuscolare di lipoitrina: in 12 casi di 2 cmc. (= 4 gr. di ghiandola fresca), in 8 di 4 cmc. (8 gr. di ghiandola fresca) (1).

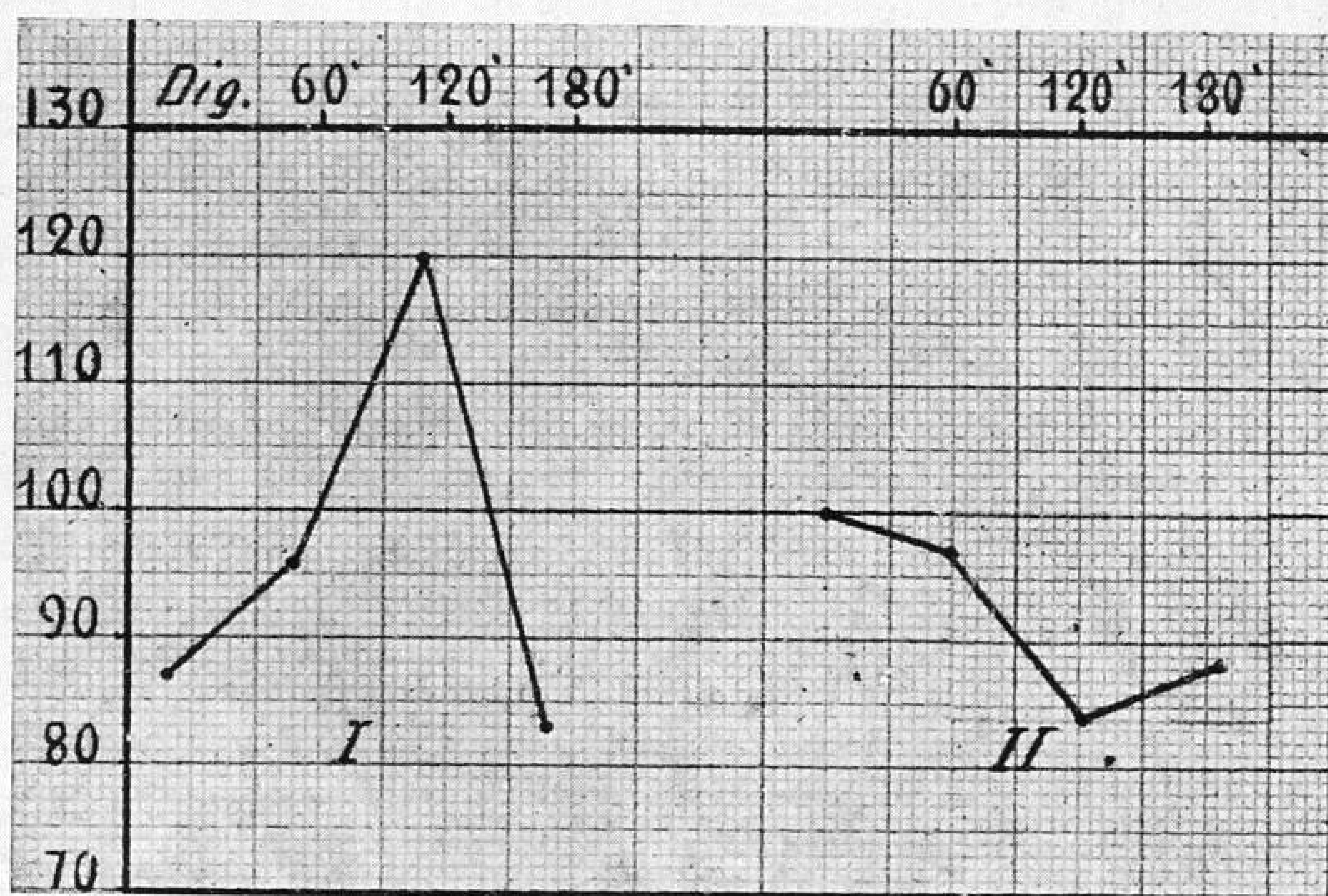
(1) Ringrazio vivamente il primario docente dott. W. RAAB, il dott. KERSCHBAUM, la Casa Sanabo Chinoin di Vienna, che, con squisita gentilezza hanno provveduto all'invio delle notevoli quantità di lipoitrina (preparato non in commercio) occorrenti per le ricerche. Particolarmente mi è caro esprimere qui la mia gratitudine al dott. RAAB per i numerosi aiuti da lui ricevuti tanto nelle mie precedenti che in queste ricerche.

Le determinazioni successive sono state praticate dopo 1, 2, 3 ore dalla iniezione.

Dall'esame delle somme delle singole differenze dal livello iniziale risulta che:

In 11 casi su 20 si ebbe un chiaro aumento della glicemia, in tre casi si ebbe solo un lievissimo aumento (la somma delle differenze del livello iniziale dà un aumento massimo di 66 milligr. ed uno minimo di 2 milligr.); complessivamente dunque aumento in 14 casi (in media aumento di 31 milligr.).

In 6 casi diminuzione dal livello iniziale; diminuzione massima di 51 milligr., minima di 5 milligr., in media di 27 milligr.



GRAFICA I. — *Azione della Lipoitrina sulla glicemia a digiuno.* — I) Andamento più frequente (curva ottenuta dalla media di 14 casi). II) Andamento più raro (curva ottenuta dalla media di 6 casi).

Come si vede dunque le cifre indicanti l'aumento e la diminuzione media si equivalgono; l'aumento è l'evenienza più frequente (si riscontra infatti nella proporzione del 70 % dei casi esaminati), la diminuzione quella più rara (nel 30 %). Tuttavia quest'ultima è così chiaramente espressa da non poter certo essere trascurata.

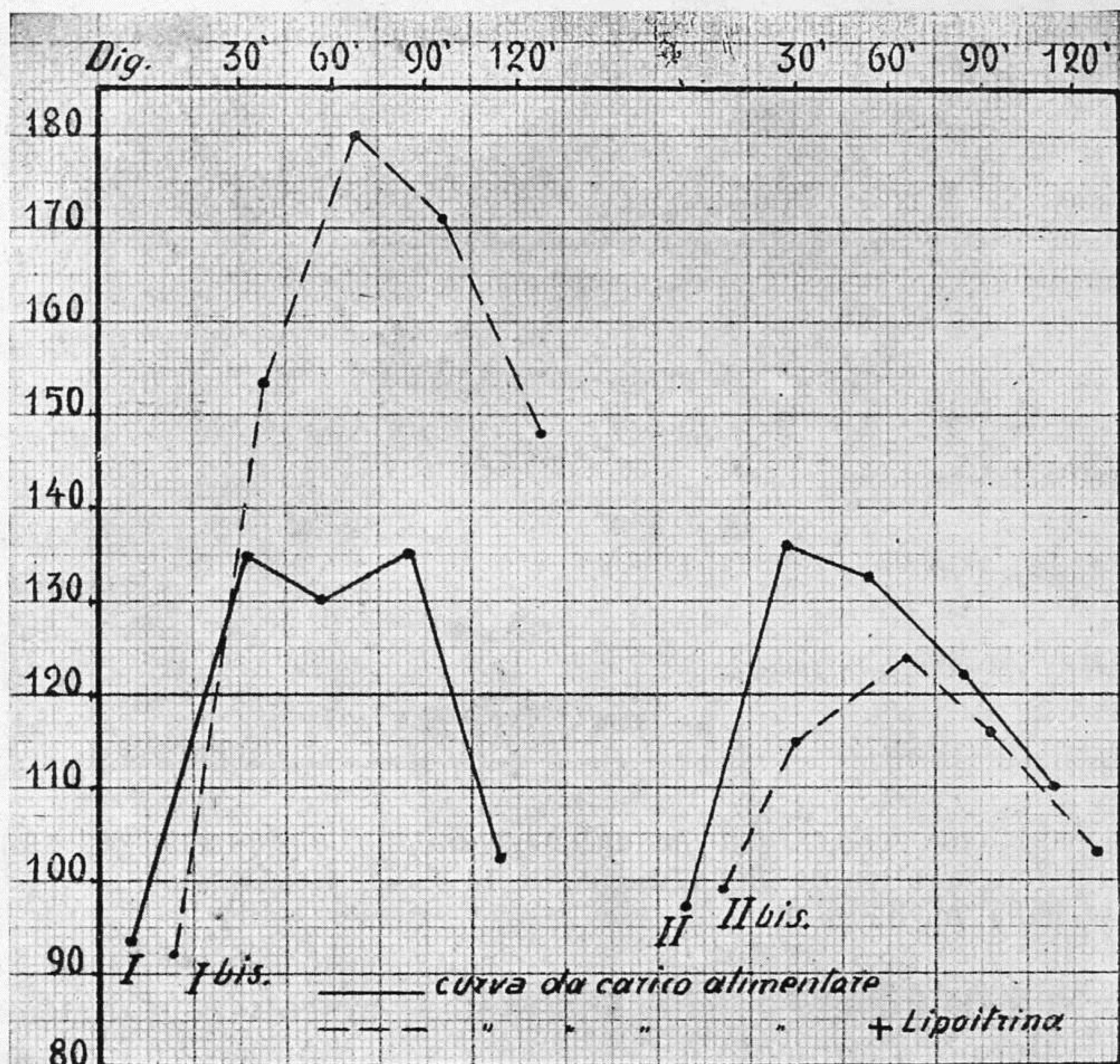
Se si tracciano le curve in base ai valori medî ottenuti nelle singole determinazioni riesce facile ottenere due diversi tipi di decorso, uno esprimente l'andamento più frequente, l'altro quello più raro (grafica I, curve n. 1 e 2).

Nel 1° caso si ha un aumento evidente dal livello iniziale già alla prima ora, l'elevazione massima è raggiunta alla seconda ora, alla terza si ha una discesa della curva ad una cifra pressochè eguale a quella iniziale.

Per contro nel secondo caso si osserva una leggera diminuzione alla prima ora, una diminuzione massima alla seconda e una lieve tendenza all'aumento dei valori glicemici alla fine della terza ora; questi però rimangono sempre ad un tasso notevolmente inferiore a quello iniziale.

Dall'esame delle due curve risulta anche che nella prima il livello iniziale della glicemia è un po' più basso che nella seconda; esaminando però i singoli casi si trova che con gli stessi valori iniziali si può avere indifferentemente tanto un aumento che una diminuzione della glicemia; è tuttavia

da notare che nei tre casi in cui i valori glicemici iniziali erano più alti (milligr. 111, 106, 111 %) si ebbe in un caso solo un modestissimo aumento (+ 2) da poter essere considerato praticamente come nullo, in due una spiccata diminuzione (— 40, — 51). La diminuzione massima si ebbe nel caso in cui la glicemia iniziale era più elevata. Sembra dunque, anche dall'esame di questo primo gruppo, che, nella spiegazione del diverso comportamento osservato nei singoli casi, vada tenuto conto del livello iniziale della glicemia a digiuno. Sulla possibile interpretazione di tali risultati tornerò in seguito.



GRAFICA II. — *Azione della « Lipoitrina » sulle curve glicemiche da carico di zucchero.* — I) Andamento più frequente (curva ottenuta dalla media di 6 casi). II) Andamento più raro (curva ottenuta dalla media di 4 casi).

2° *Gruppo* (tabella n. 2, grafica II).

Comprende 10 casi, in parte già utilizzati nelle ricerche precedenti (i casi n. 4, 5, 6, 9, corrispondono ai numeri 1, 2, 11, 15 della tabella n. 1).

Individui tenuti a digiuno come nella ricerca precedente; al mattino primo prelevamento di sangue a digiuno, subito dopo somministrazione d'un carico di glucosio, negl'individui adulti rappresentato da 100 g. di glucosio sciolti in circa 300 di acqua; nei bambini viene calcolata come carico la quantità di gr. 1,5 di glucosio per Kg. di peso corporeo.

Le successive determinazioni furono fatte in campioni di sangue prelevati da ciascun soggetto di mezz'ora in mezz'ora per lo spazio di due ore.

In una seconda ricerca, praticata in ciascun soggetto a una distanza di tempo minima di 48 ore dalla prima, veniva dato lo stesso carico di zucchero e contemporaneamente iniettata lipoitrina nella quantità di cmc. 4. Le de-

terminazioni successive vennero praticate nella seconda ricerca negli stessi intervalli di tempo e per la stessa durata che nella prima.

Le curve glicemiche da solo carico alimentare di zucchero appaiono del tutto normali. Per quanto riguarda le curve da carico di zucchero e contemporanea iniezione di lipoitrina, si constata, in analogia a quanto è stato già osservato nel 1° Gruppo di ricerche, che nel maggior numero dei casi vengono raggiunti nella seconda ricerca valori glicemici notevolmente più elevati che non nella prima. Invece il comportamento opposto si osserva in un più piccolo numero di casi: precisamente in sei casi su 10 la iniezione di lipoitrina ha un'azione iperglicemizzante; in quattro una ipoglicemizzante.

Se si esaminano le curve dei due gruppi si constata:

1) Nei sei casi in cui la lipoitrina ebbe azione iperglicemizzante il livello iniziale della glicemia è dato dai valori medi rispettivi, nelle due ricerche praticate in ciascun soggetto, di milligrammi 94, 92,8 %. Già dopo 1/2 ora si osserva una rapida salita del valore glicemico, tanto nella curva da solo carico alimentare, che in quella da carico e iniezione di lipoitrina. Nella prima il valore massimo è raggiunto dopo 30, 60 minuti. Nella seconda curva già dopo mezz'ora è raggiunto un valore notevolmente superiore a quello della prima curva; dopo un'ora nella seconda curva viene raggiunto l'apice (valore medio dopo un'ora nella seconda curva milligrammi 180, nella prima 130). Dopo un'ora e mezza si constata un andamento discendente nella seconda curva, nella quale però dopo due ore dal carico e iniezione il valore raggiunto si mantiene notevolmente più alto di quello iniziale e di quello raggiunto nello stesso periodo di tempo nella curva da solo carico alimentare.

In conclusione dunque per effetto della lipoitrina si constata: ascesa maggiore dei valori glicemici, mancato ritorno dopo due ore ai valori iniziali o anche vicini a questi.

2) Dall'esame dei quattro casi in cui la lipoitrina ebbe effetto ipoglicemizzante risulta: valore medio iniziale della glicemia a digiuno rispettivamente milligrammi 98, 99 %, cioè un valore un po' più elevato di quello fornito dalla media dei sei casi sopra esaminati. Però anche qui nell'esame dei singoli casi si constata che individui con valori glicemici iniziali uguali presentano una differente risposta alla lipoitrina (esempio caso 4 e caso 7); tuttavia gli individui che reagirono alla lipoitrina con una diminuzione della glicemia non presentarono mai una glicemia iniziale a digiuno al di sotto di milligrammi 90 % e il caso in cui si ebbe la massima diminuzione era quello a valore glicemico iniziale più elevato (milligrammi 118 %).

L'andamento delle curve glicemiche da solo carico alimentare è presso a poco corrispondente a quello degli altri sei casi già esaminati; tuttavia in alcuni di questi ultimi si osservano le più forti ascese dei valori glicemici nelle curve da carico (casi n. 3 e 6). Si potrebbe dunque supporre che la reazione alla lipoitrina con iperglicemia è propria di soggetti simpatico-tonici che presentano più vivace reazione al carico di glucosio; però anche le curve dei due casi suindicati non possono essere considerate come tipiche curve da simpaticotonismo, infatti, a differenza di quanto è considerato proprio dei simpaticotonici, partono da un valore iniziale che rientra nei limiti bassi delle cifre normali; d'altra parte altri casi, in cui la lipoitrina ebbe azione iperglicemizzante, non mostrano differenze sensibili nella curva da solo carico dai casi in cui la lipoitrina ebbe effetto ipoglicemizzante.

I Gruppo.

Azione del Lipoitrina sulla glicemia a digiuno.

	Età	Glic. a dig.	Iniez. Lip.	60	120	180	Somma diff. liv. iniziale
1) CA	10	90	cc. 2	109	108	108	+ 55
2) GM	11	90	»	129	100	107	+ 66
3) GM	7	100	»	119	115	110	+ 44
4) DA	10	98	»	109	108	108	+ 31
5) PE	7	91	»	92	110	107	+ 36
6) AM	9	94	»	108	98	92	+ 16
7) AA	10	80	»	87	110	78	+ 35
8) AL	11	91	»	86	110	81	+ 4
9) PG	10	73	»	91	100	72	+ 44
10) MG	12	111	»	116	108	111	+ 2
11) ML	28	91	»	103	85	80	— 5
12) LP	12	106	»	98	85	95	— 40
13) FG	37	87	cc. 4	107	97	86	+ 29
14) BG	35	74	»	88	88	83	+ 37
15) MT	17	80	»	90	94	90	+ 34
16) LM	20	91	»	118	91	78	+ 14
17) MT	30	111	»	109	84	86	— 54
18) FS	25	100	»	98	87	84	— 31
19) LG	25	98	»	94	82	100	— 8
20) TM	20	95	»	90	85	85	— 25

II Gruppo

Azione della Lipoitrina sulle curve glicemiche da carico di zucchero (negli adulti 100 grammi glucosio *per os;* nei bambini il carico è stato calcolato di grammi 1,5 di glucosio per Kg. di peso corporeo).

	Età	Glic. a dig.	Carico gluc. e id. più lip.	30	60	90	120	Somma diff. liv. iniz.	Diff. 2 somme
1) MD	10	109	gr. 35	131	109	102	105	+ 11	+ 99
1) bis	10	100	id. + lip. cc. 4	130	150	130	100	+ 110	
2) OM	12	110	gr. 50	166	152	151	120	+ 149	+ 39
2b) OM	12	113	id. + lip. cc. 4	155	172	160	153	+ 188	
3) EM	20	81	gr. 100	109	133	152	110	+ 160	+ 238
3b) EM	20	80	id + lip. cc. 4	172	210	198	145	+ 398	
4) GA	10	93	gr. 50	125	118	118	100	+ 89	+ 195
4b) GA	10	90	id. + lip. cc. 4	153	160	174	157	+ 284	
5) GM	11	91	gr. 50	134	124	104	93	+ 91	+ 165
5b) GM	11	90	id. + lip. cc. 4	131	170	158	157	+ 256	
6) MT	17	81	gr. 100	148	168	149	100	+ 241	+ 191
6b) MT	17	84	id. + lip. cc. 4	190	221	207	150	+ 432	
7) DA	9	98	gr. 50	115	115	110	110	+ 58	— 22
7b) DA	9	93	id. + lip. cc. 4	115	110	98	85	+ 36	
8) DC	9	112	gr. 50	171	134	130	120	+ 107	— 63
8b) DC	9	118	id. + lip. cc. 4	118	138	140	120	+ 44	
9) ML	26	94	gr. 100	139	155	135	110	+ 163	— 26
9b) ML	26	94	id. + lip. cc. 4	130	140	125	118	+ 137	
10) ML	20	90	gr. 100	120	130	115	95	+ 100	— 55
10b) ML	20	90	id. + lip cc. 4	100	110	105	90	+ 45	

In questi ultimi casi la differenza fra le due curve è massima dopo 30 minuti, bene evidente dopo un'ora, si attenua ma è sempre presente dopo 90 e 120 minuti.

Riassumendo: anche dal confronto delle curve glicemiche da carico alimentare e rispettivamente carico più lipoitrina si osservano due modi di decorso, uno più frequente, che mostra l'azione iperglicemizzante della lipoitrina, uno più raro che ne mette in evidenza quella ipoglicemizzante.

In media in questo secondo caso si tratta di soggetti con glicemia iniziale a digiuno un po' più elevata e si riscontrano tra essi i soggetti in cui questa è compresa tra i valori massimi normali. Inoltre in questo secondo gruppo non sono state mai riscontrate glicemie al di sotto di milligrammi 90 %. Però anche nel primo gruppo si riscontrano individui che presentano una glicemia iniziale il cui valore è vicino a quello massimo normale.

Il decorso delle curve glicemiche da solo carico alimentare nei due gruppi non presenta differenze costanti e sensibili.

Perciò dall'esame dell'azione della lipoitrina sulla curva glicemica alimentare si ottengono gli stessi risultati che da quello dell'azione di detta sostanza sulla glicemia a digiuno.

In base a questi dati non si riesce a comprendere perchè alcuni soggetti reagiscono alla introduzione di una stessa sostanza in un modo, altri in un altro diametralmente opposto.

3° *Gruppo* (tabelle n. 3 e 4, grafiche III e IV).

La possibilità di una chiarificazione dei fatti osservati mi sembra fornita dall'esame dei risultati ottenuti in un terzo gruppo di ricerche in cui è stata studiata l'azione della lipoitrina sulle curve da doppio carico secondo Staub-Traugott.

Sono stati esaminati 11 soggetti; in 3 è stato dato in una prima ricerca il doppio carico (procedendo secondo le modalità abituali, determinazione della glicemia a digiuno, somministrazione del primo carico orale di zucchero, determinazione della glicemia dopo 30', 60', 90'; somministrazione del secondo carico di zucchero, determinazione della glicemia dopo 30', 60', 90', 120' dalla detta somministrazione); in una seconda ricerca subito dopo il primo carico venne iniettata lipoitrina (4 cc. endomusc.).

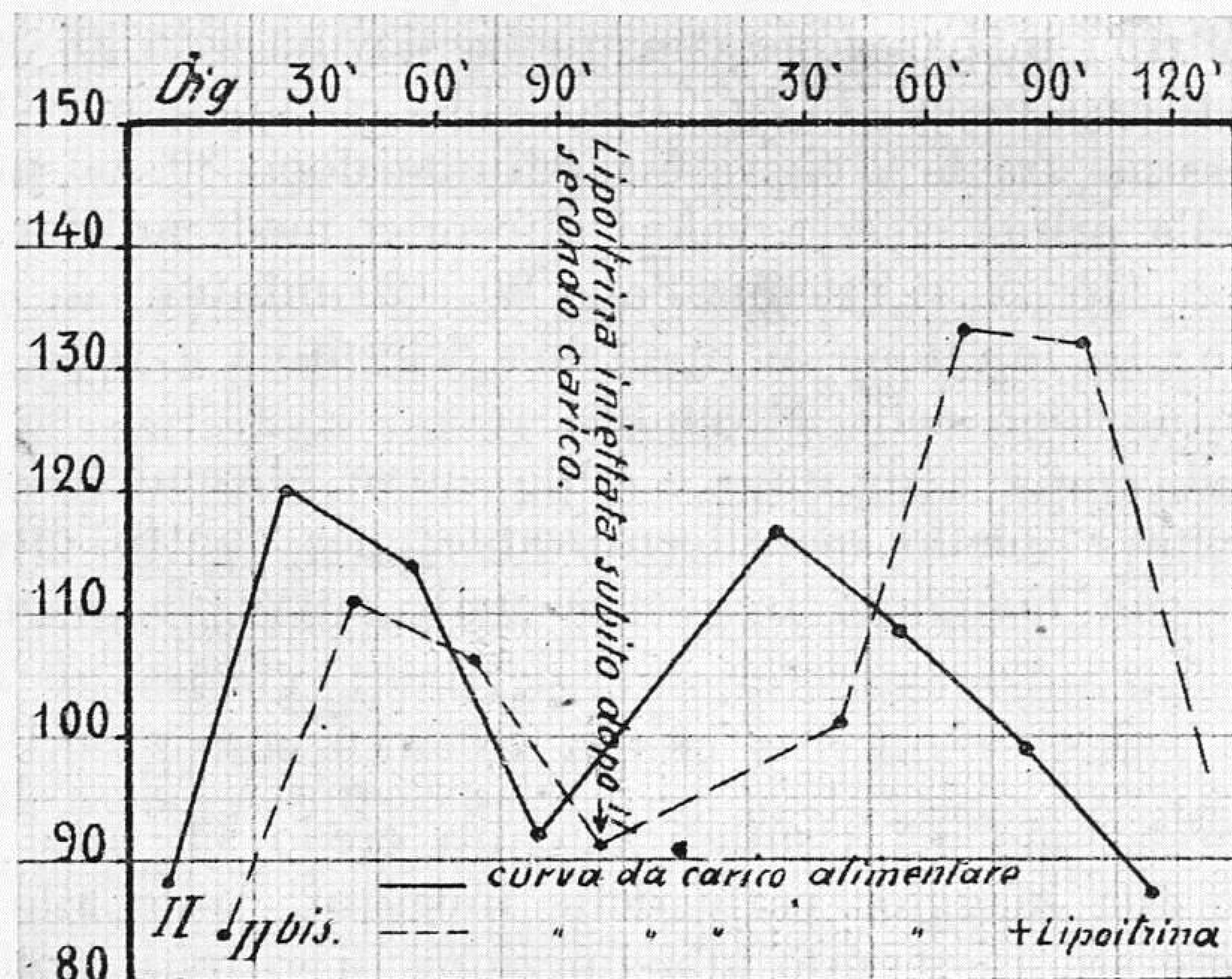
In altri 8 casi la lipoitrina fu iniettata subito dopo la somministrazione del secondo carico.

Dei soggetti esaminati alcuni furono già utilizzati nei precedenti esami (il n. 1 del gruppo *a*, i n. 3 e 8 del gruppo *b* corrispondono ai n. 11 del gruppo I, n. 7 e 1° del gruppo II).

Dall'esame dei risultati ottenuti si constata che su 11 casi in 8 si ebbe una diminuzione nella curva da carico più lipoitrina; in tre un aumento; dunque comportamento opposto a quello osservato nei gruppi precedenti; il comportamento più frequente è quello che esprime l'azione ipoglicemizzante della lipoitrina.

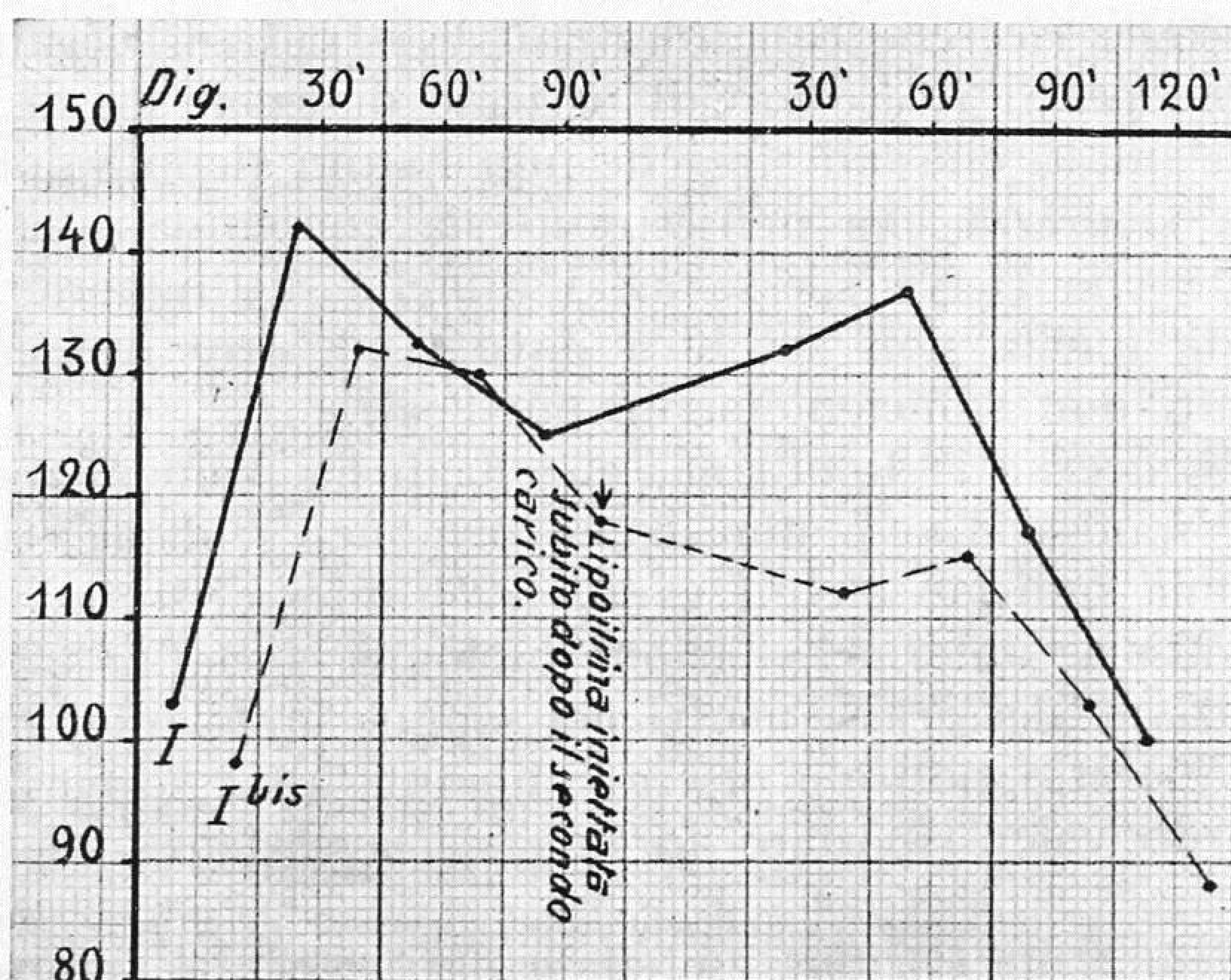
Nei casi in cui fu iniettata lipoitrina subito dopo il primo carico si ebbe diminuzione in due casi e aumento in uno; entrambi sono presenti in ambedue le parti della curva.

Nei casi in cui la lipoitrina fu iniettata subito dopo il secondo carico la prima parte della curva (da semplice carico) mostra solo piccole differenze nelle due ricerche praticate in ciascun soggetto; invece nella seconda curva



Grafica III. — *Azione della Lipoitrina sulle curve glicemiche da doppio carico di zucchero.* — Lipoitrina iniettata in soggetti normali in cui la glicemia dopo il primo carico, è tornata quasi al livello iniziale, al momento dell'iniezione.

si nota regolarmente in sei casi una marcata diminuzione; il valore medio della glicemia in questi casi, al momento in cui viene dato il secondo carico



Grafica IV. — *Azione della Lipoitrina sulle curve glicemiche da doppio carico di zucchero.* — Lipoitrina iniettata in soggetti normali in cui, con un primo carico, si è determinata una elevazione del tasso glicemico, persistente al momento dell'iniezione.

e iniettata lipoitrina, è di milligrammi 117 %, compreso tra un valore minimo di milligrammi 96 % e uno massimo di milligrammi 162 % (in questo caso si osserva il più forte effetto ipoglicemizzante).

Invece nei due casi in cui si ebbe un effetto iperglicemizzante della lipoitrina il valore medio della glicemia nello stesso tempo è di milligrammi 91, compreso tra un massimo di 96 e un minimo di 86.

Se si osserva l'andamento della seconda parte della curva nella ricerca da carico + lipoitrina in paragone con quella dovuta solo al carico alimentare si nota nei 6 casi in cui la lipoitrina ebbe effetto ipoglicemizzante che la differenza massima tra le 2 curve è raggiunta dopo 30, 60 minuti dal secondo carico (nella prima ricerca valori glicemici medî milligr. 132, 137 %; nella seconda 112, 115 %), si attenua dopo 90, 120 minuti.

Riassumendo: La iniezione di lipoitrina determina a volte un aumento, a volte una diminuzione della glicemia.

Sui valori glicemici a digiuno e sulle curve glicemiche semplici l'effetto più frequente è quello iperglicemizzante; per contro quello ipoglicemizzante appare con maggiore frequenza nelle curve da doppio carico di zucchero.

*
* *

Nella interpretazione dei risultati ottenuti credo sia utile notare preliminarmente che alla maggior parte delle indagini, volte allo studio delle modificazioni umorali, in seguito alla iniezione di estratti ipofisari, può essere obbiettato che le conoscenze attuali sui caratteri chimici delle sostanze impiegate sono assai grossolane e generalmente insufficienti a formarci un concetto della loro struttura chimica. Come è noto, nella impossibilità di una individualizzazione chimica esatta, la distinzione delle varie sostanze è basata sulla loro azione biologica e l'assoluta necessità della specificità di questa, il postulato cioè di possedere dei « test » specifici, è stata la base della revisione critica di gran parte delle nostre conoscenze nel dominio della endocrinologia. Nelle ricerche con iniezioni di estratti di organo, fa notare Reiss, vi è sempre per il ricercatore il pericolo di essere su di un falso binario: è evidente infatti che tali ricerche non hanno alcun valore fino a che non si abbia la sicurezza che nell'estratto sia contenuta una sostanza ad azione specifica e che riesce spesso assai difficile distinguere l'azione specifica normale da quella non specifica dovuta ad altre numerose sostanze presenti in estratti non sufficientemente purificati.

Per quanto concerne la lipoitrina, che Raab ha prudentemente indicato come « sostanza ipofisaria » e non come ormone, sebbene, insieme con Kerschbaum, abbia indicato alcuni caratteri chimici distintivi fra essa e le altre frazioni ipofisarie anteriori, l'azione biologica specifica è, come ho già detto, la diminuzione dei grassi neutri del sangue circolante; ma è evidente che nello stesso estratto possono essere contenute altre sostanze ipofisarie e mi sembra assurdo voler riportare ad una stessa sostanza effetti diametralmente opposti.

Per quanto concerne l'azione esercitata dal preparato iniettato sulla glicemia mi sembra evidente che questa non possa essere spiegata se non ammettendo che nello stesso estratto siano presenti in varia concentrazione sostanze iper- o ipoglicemizzanti, poichè non può ammettersi che una stessa sostanza esplichi nei singoli casi effetti opposti.

È noto, già in base ad antiche osservazioni cliniche, ampiamente confermate in seguito (Strumpell, v. Noorden, Borchardt, ecc.) la speciale azione

iperglicemizzante della ipofisi anteriore; ricerche più recenti tendono a dimostrare l'esistenza di un antagonismo ipofisi-pancreas (decorso benigno del diabete pancreatico nell'animale ipofisectomizzato; Houssay e collaboratori, Lucke).

Attualmente possono essere distinte tre diverse sostanze ad azione iperglicemizzante; il principio diabetogeno di Houssay, l'ormone controinsulare di Lucke, l'ormone del ricambio degli idrati di carbonio di Anselmino e Hoffmann.

L'iniezione del primo provoca nell'animale una lenta salita della glicemia che raggiunge il massimo al 6° giorno, contemporaneamente compare glicosuria. Nè la castrazione, nè la tiroidectomia, l'allontanamento dei surreni, la sezione dei nervi splancnici, la distruzione della regione del tuber cinereum modificano la sua azione (Houssay e Biasotti, Houssay e Leloir); agisce dunque immediatamente sul glicogeno epatico e muscolare.

Lucke con un estratto ipofisario anteriore totale (prefison) ottenne nell'animale e nell'uomo un aumento rapido e di breve durata della glicemia; dimostrò che la sostanza attiva ha un punto di attacco centrale, che svolge la sua azione antagonista a quella dell'insulina, provocando, per via nervosa una maggiore secrezione adrenalinica (ormone controinsulare). Determina anch'essa una diminuzione del glicogeno epatico.

Anselmino e Hoffmann ottennero con ultra-filtrazione una sostanza, che provoca immediato aumento della glicemia, diminuisce anch'essa il glicogeno epatico come pure gli acidi grassi saturi e non saturi nel fegato. È dimostrabile nel sangue dopo ricco apporto di idrati di carbonio; si distinguerebbe dal principio diabetogeno di Houssay per la sua rapida azione.

Senza entrare nella questione se sia giustificato considerare le dette sostanze come realmente diverse e a sè stanti si può ritenere per certo che l'ipofisi agisce sul ricambio degli idrati di carbonio in parte direttamente attaccando il glicogeno epatico e muscolare, in parte indirettamente provocando per via nervosa una maggior secrezione di adrenalina.

Ma d'altra parte è stata anche dimostrata un'azione ipoglicemizzante dell'ipofisi anteriore, che elaborerebbe anche uno speciale ormone pancreotropo; Anselmino, Herold e Hoffman (1931) osservarono caduta della glicemia con iniezioni di frazioni pancreotrope; se l'animale viene collegato con anastomosi della vena pancreatico-duodenale ad un secondo animale si ha anche in quest'ultimo caduta della glicemia; vi è dunque un aumentato contenuto di insulina nel sangue defluente nella vena pancreatica (Zuntz e La Barre).

Steppun e collaboratori dimostrarono l'esistenza in un preparato acquoso anteriore di un ormone lipogenico e diabetogeno, che mobilizza il grasso dalla periferia e provoca iperlipemia, iperchetonemia, iperglicemia, aumento del grasso nel fegato e diminuzione in questo di glicogeno; ma nello stesso preparato è presente una sostanza insulinogena ad azione opposta alla prima, di cui diminuisce l'effetto.

Mi sembra dunque che, a spiegare il comportamento da ma osservato, si debba ammettere che nel preparato, di cui mi sono servito, siano presenti tanto frazioni iperglicemizzanti, quanto frazioni ipoglicemizzanti (ormone pancreotropo).

Ma assai più difficile riesce il rispondere alla domanda perchè, usando lo stesso preparato, a volte predomina l'azione di una, a volte dell'altra fra-

III Gruppo.

Azione sulle curve glicemiche da doppio carico di zucchero (carico di zucchero calcolato nei bambini in ragione di 1 ½ gr. di zucchero per peso corporeo e diviso in due carichi uguali; negli adulti carico di gr. 100 diviso in due carichi eguali di 50 grammi ciascuno. Iniezione di Lipoitrina cc. 4 iniettata nel primo gruppo subito dopo il primo carico, nel secondo subito dopo il secondo carico).

a) *Lipoitrina iniettato dopo il primo carico*

	Età	Glicem. a digiuno	I Ca.	30′	60′	90′	II Ca.	30′	60′	90′	120′	Somma diff.	Diff. 2 somme
1) ML	26	74	Gl. gr. 50	127	118	86	Gl. gr. 50	116	113	109	100	251	— 109
1) bis	26	80	id. + lip.	110	115	90	»	99	101	99	88	142	
2) SO		98	15	148	153	106	»	151	158	79	88	+ 197	
2) bis		100	id. + lip.	109	90	96	»	122	109	100	73	— 3	— 200
3) BA	9	88	Gl. 15	125	100	75	Gl. 15	110	119	93	85	+ 91	
3) bis	9	83	id. + lip.	138	92	80	»	130	111	100	79	+ 149	+ 58

b) *Lipoitrina iniettato dopo il secondo carico*

	Età	Gl. Dig.	I Ca.	30	60	90	II Ca.	30	60	90	120	Somma diff.	Diff. 2 somme
1. IMM	10	113	gr. 20	138	142	166	gr. 20	134	140	145	145	1 + 107 2 — 112	
1) Bis	10	110	id.	124	134	162	id. lip.	128	112	92	75	1 + 90 2 = 32	— 17 — 144
2) MM	9	112	gr. 18	164	166	159	gr. 18	1 0	145	120	103	1 + 153 2 + 84	
2) vis	9	109	id.	137	164	130	id. lip	110	131	130	127	1 + 104 2 + 62	— 49 — 22
3) DA		98	gr. 15	148	153	106	gr. 15	151	158	88	79	1 + 113 2 + 82	
3) bis		104	id.	140	153	109	id. lip.	138	141	90	78	1 + 110 2 + 33	— 3 — 49
4) RA	30	100	id.	125	115	106	id.	123	95	92	80	1 + 46 2 = 10	
4) bis	30	100	id.	125	100	100	id. lip.	92	90	100	85	1 + 25 2 — 23	— 21 — 23
5) MG	7	96	gr. 9,5	116	105	96	gr. 9,5	105	140	128	86	1 + 29 2 + 77	
5) bis	7	100	id.	140	119	96	lip. 9,5	116	111	102	81	1 + 55 2 + 13	+ 26 — 64
6) SP	8	94	gr. 12,5	164	124	115	gr. 12,5	120	141	130	110	1 + 121 2 + 119	
6) bis	8	85	id.	135	114	106	id. lip.	88	106	108	82	1 + 100 2 + 44	— 21 — 75
7) SS	30	90	gr. 50	123	120	80	gr. 50	120	116	104	90	1 + 53 2 + 70	
7) bis	30	86	id.	114	100	86	id. lip.	104	110	140	104	1 + 42 2 + 114	— 11 + 44
8) MD		87	gr. 17	118	108	100	gr. 17	115	102	95	84	1 + 65 2 + 48	
8) bis		81	id.	108	112	96	id.	98	158	125	90	1 + 73 2 + 147	+ 8 + 99

zione in esso contenuta. Evidentemente il diverso modo di risposta è da riportarsi a condizioni inerenti al soggetto in esame, che discuterò qui brevemente:

1) In un soggetto simpatico o vagotonico potrebbero esservi le condizioni per il predominare rispettivamente dell'azione iper- o ipoglicemizzante.

La scuola di Pende ha insistito sulle così dette curve a campanile, in cui, partendo da una glicemia, che è compresa nei limiti più alti del normale, si ha un'elevazione notevole della curva capillare con ritorno più o meno pronto, verso la seconda o terza ora, ai valori di partenza; per contro nella curva del sangue venoso l'elevazione è piuttosto bassa. Tali casi sono stati indicati con il nome di « simpaticotonismo epatico », e sarebbero da riportarsi a una glicogenolisi più o meno fortemente esaltabile, dovuta ad un aumentato tono del simpatico (Landogna Cassone); se invece si ha una curva capillare piuttosto piatta con scarse oscillazioni intorno al livello iniziale, che è basso, e una curva venosa poco modificata, si può parlare di « vagotonismo epatico » (Nielsen, Pende). (Casi in cui il fegato presenterebbe una spiccata attività glicogenetica e una torpida funzione glicogenolitica).

Secondo la Tamburri le curve glicemiche alimentari presenterebbero caratteri particolari in ciascun dei quattro biotipi fondamentali distinti da Pende (longilinei, brevilinei, stenici e astenici).

È evidente che i soggetti simpaticotonici possono mostrarsi più sensibili ad una sostanza che eccita la secrezione adrenalinica, quelli vagotonici ad una che eccita quella insulinica.

Ma è stato già fatto notare, nell'esaminare le singole curve, che non vi è una rispondenza tra forma della curva glicemica alimentare e modo di reazione alla lipoitrina; sembra anzi che gli individui, i cui valori glicemici iniziali sono compresi fra i limiti bassi dei valori normali, siano quelli in cui la lipoitrina ha determinato più facilmente una reazione iperglicemica e viceversa.

Sebbene nelle mie ricerche manchino i dati sufficienti per poter tentare una classificazione costituzionale degli individui esaminati, si può dire tuttavia che lo stesso modo di reazione è presentato a volte da individui appartenenti probabilmente a biotipi diversi.

2) È noto che il decorso delle curve glicemiche è influenzato dalle riserve glicogeniche del fegato. Già Bang aveva notato che nell'animale il cui fegato è più povero di glicogeno le curve glicemiche appaiono prolungate e mostrano un più tardivo ritorno ai valori normali ed ammise che il fegato povero di glicogeno possiede anche una diminuita capacità di formare questo, infatti si è visto in ricerche in cui si fa circolare artificialmente una soluzione glucosata attraverso il fegato sopravvivente di animali in stato di fame che questo è capace di formare meno glicogeno che non quello di animali normalmente nutriti (Berensehen).

Anche Staub vide nella variabile capacità di formare glicogeno del fegato una causa della variabilità del decorso delle curve glicemiche e stabilì la dipendenza dell'andamento di queste dalla durata del periodo di carenza di idrati di carbonio in cui il soggetto era stato tenuto precedentemente alla ricerca; secondo Staub il periodo di precedente carenza di idrati di carbonio più adatto per ottenere delle curve glicemiche alimentari normali è quello

di dieci ore. Si può dunque ritenere per certo che la forma delle curve glicemiche alimentari è influenzata dal contenuto di glicogeno, sopratutto del fegato. Perciò si potrebbe ammettere che il vario modo di reazione al preparato inietato sia in dipendenza dalle riserve glicogeniche dell'individuo in esame.

Mi sembra però che a questo punto di vista si possono muovere numerose obbiezioni:

a) tutti gli individui esaminati si trovano nelle stesse condizioni di alimentazione, il precedente periodo di carenza alimentare è stato uguale per tutti e corrispondente a quello ritenuto ottimo da Staub (digiuno di 10-12 ore);

b) le curve glicemiche da solo carico alimentare non presentano come si è detto sensibili differenze fra loro, sopratutto non vi è affatto rispondenza tra decorso delle curve glicemiche da solo carico di zucchero e quelle da carico più lipoitrina; un effetto iper- o ipoglicemizzante della lipoitrina si osserva tanto nei casi in cui la salita dello zucchero fu più alta che in quelli in cui lo fu meno nella curva da solo carico alimentare;

c) dalle ricerche fondamentali sull'azione dell'insulina (Banting e Best, Dale e collaboratori, Lesser e collaboratori, Cori e Cori) si sa che l'insulina causa un acceleramento della combustione dello zucchero e della neoformazione di glicogeno sopratutto nei muscoli; specialmente le piccole dosi d'insulina agiscono aumentando il contenuto di glicogeno del fegato. Quindi un preparato ad azione insulotropa (che dovrebbe agire come le *piccole* dosi d'insulina) dovrebbe anche mettere l'individuo, di cui è supposto un impoverimento delle riserve glicogeniche epatiche, in condizioni pressochè normali e perciò normalmente capace di formare glicogeno dal glucosio che gli viene somministrato; non vi sarebbe dunque ragione per supporre che tale individuo dovrebbe trovarsi in condizioni di rispondere con una più marcata iperglicemia nella ricerca in cui al carico alimentare si aggiunge iniezione di estratto ipofisario.

Perciò non mi sembra che vi siano le ragioni nè per supporre che alcuni degli individui esaminati si trovino in condizione d'impoverimento delle riserve glicogeniche epatiche, nè che questa supposta condizione debba « di necessità » determinare il prevalere della frazione iperglicemizzante su quella ipoglicemizzante.

3) Si ritiene, come è noto, che la secrezione insulare, minima nella fame o nella carenza di idrati di carbonio, aumenta con lo apporto di questi.

Staub ha potuto dimostrare che, dopo 10-15 ore da un pasto ricco di idrati di carbonio, la curva glicemica alimentare ritorna alla norma con maggiore rapidità e d'altra parte, dopo un periodo di fame o di privazione d'idrati di carbonio sufficientemente lungo, i valori glicemici, innalzatisi per il carico alimentare, rimangono più a lungo elevati. Con apporto orale ripetuto di piccole dosi di glucosio la glicemia, dopo un certo numero di successive somministrazioni di zucchero, non si eleva più e, malgrado l'ulteriore carico di glucosio si ha ritorno ai valori riscontrati inizialmente a digiuno (Staub, Traugott). Viene indicato appunto come « effetto di Staub » il fatto che l'iperglicemia per somministrazioni a più riprese delle stesse quantità di zucchero, è sempre più debole.

Come è noto nelle curve glicemiche si distinguono due fasi: una del-

l'aumento dei valori glicemici (dall'ingestione di glucosio fino a un'ora circa dopo essa); una della diminuzione (dalla prima ora in poi) (Pollack); quest'ultima sarebbe dovuta alla reazione dell'organismo alla iperglicemia stessa. Secondo Pollack l'azione dell'insulina si fa sentire al momento in cui si oltrepassa l'apice della curva. A questa interpretazione delle curve da carico ripetuto d'idrati di carbonio si può opporre che, secondo Cori, la quantità di zucchero riassorbita nel canale intestinale viene modificata dall'ulteriore carico di zucchero, cosicchè l'effetto di Staub sarebbe più un effetto di modificato riassorbimento che non un « effetto di regolazione ». Ma Pollack, somministrando il secondo carico per via endovenosa dopo un'ora e mezza dal primo carico orale, ha constatato che la glicemia sale solo di poco e molto meno che per il primo carico; Pollack conclude perciò che l'apporto di zucchero provoca una maggiore produzione d'insulina, la quale è tale da far cadere la curva glicemica dal suo apice dopo un'ora, un'ora e mezza, malgrado continui in questo tempo un eguale afflusso di zucchero al sangue. Concludendo: l'apporto di idrati di carbonio rappresenta lo stimolo adeguato ad una maggiore secrezione d'insulina per mezzo della iperglicemia da essi provocata: il sangue iperglicemico costituisce uno stimolo per il centro cerebrale insulinico (Zuntz e La Barre), che, trasmesso per la via parasimpatico-pancreas, provoca una maggiore secrezione insulinica (mancanza della maggiore secrezione insulinica in animali a vago tagliato o atropinizzato; Zuntz e La Barre).

Se nei casi da me studiati si procede all'esame delle curve da doppio carico di zucchero e iniezione di lipoitrina, praticata contemporaneamente al secondo carico, a distanza di un'ora e mezza dal primo carico, cioè quando era già iniziata la fase discendente della curva, si constata che secondo carico e iniezione cadono in un periodo della curva glicemica, in cui il tasso dello zucchero del sangue, pure essendo diminuito dal valore immediatamente precedente, è ancora alquanto più alto di quello iniziale (in media valore glicemico milligr. 117 %). In tali casi la lipoitrina determina un chiaro abbassamento delle curve glicemiche, che prosegue fino al raggiungimento di valori più bassi di quelli iniziali, senza mostrare quel breve innalzamento dei valori glicemici che appare invece nelle curve da solo carico di zucchero in rapporto alla somministrazione del secondo carico.

In un minor numero di casi secondo carico di glucosio e iniezione di lipoitrina cadono in un periodo in cui la glicemia ha già raggiunto il livello iniziale (in media 93 milligr. %); in tali casi la lipoitrina provoca un innalzamento della curva glicemica. Appare dunque chiaramente nelle curve da doppio carico quanto meno distintamente potè essere osservato nelle precedenti ricerche. L'altezza della glicemia, al momento in cui è iniettata la lipoitrina, determina il diverso effetto di questa; se la glicemia è piuttosto elevata la lipoitrina ne determina l'abbassamento, se relativamente bassa (ma sempre compresa nei miei casi, entro i valori normali) un innalzamento. Sembra dunque che l'azione iperglicemizzante tenda normalmente a prevalere su quella ipoglicemizzante; perchè questa si manifesti è necessario che la stimolazione dovuta alla frazione insulotropa, che abbiamo ammesso presente nel preparato iniettato, possa sommarsi ad un altro stimolo che determini anch'esso una maggiore produzione d'insulina, rappresentato, nelle ricerche su riferite, dal più elevato tasso glicemico. Questo deve essere in-

torno a un valore medio di 117 millig. perchè sia costante l'effetto ipoglicemizzante; però dall'esame dei singoli casi sembra esista anche un tasso glicemico all'altezza del quale si può avere a volte indifferentemente un'azione iper- o ipoglicemizzante dell'estratto ipofisario (intorno a 100 millig. %) (sebbene il più spesso iperglicemizzante). Si deve dunque riconoscere che accanto a un fattore costante rappresentato da un livello iniziale della glicemia non al di sotto di 115 millig. % deve esistere anche un fattore variabile che coadiuva l'azione ipoglicemizzante della frazione insulotropa e rende possibile il prevalere di questa su quella iperglicemizzante; si riconosce in altri termini che debbono anche essere in questione fattori costituzionali (soggetti prevalentemente simpaticotonici o vagotonici). Rimane però il fatto che nelle nostre ricerche sempre, se la lipoitrina viene iniettata quando il livello della glicemia è intorno a milligrammi 115-120, si ha un effetto ipoglicemizzante, se intorno a milligrammi 90 uno iperglicemizzante. È inutile insistere sul fatto che tale interpretazione, fornita dall'esame di individui normali, vale solo per essi; il presupposto infatti è una normale capacità di reazione dell'apparato insulare a stimoli esogeni ed endogeni.

Una conferma al modo di vedere suesposto è fornita dalle esperienze di MacLeod e collaboratori che trovarono un effetto massimo dell'insulina sulla glicemia quando essa viene iniettata per via endovenosa dopo un'ora e un quarto, un'ora e mezza dalla iniezione di glucosio. MacLeod non fornisce una spiegazione per questo reperto, ma Staub pensa che dopo un'ora e un quarto, un'ora e mezza dall'iniezione di glucosio il tasso d'insulina nel sangue abbia raggiunto il suo massimo, cosicchè se in tale momento vi è una introduzione esogena di insulina, si sommano le azioni dell'insulina endogena ed esogena e si raggiunge così un effetto di massima intensità. Analogamente Koref e Rigler, nei conigli, con iniezioni endovenose d'insulina e zucchero, trovarono dopo una breve salita una caduta più profonda di quella ottenuta negli stessi animali con la iniezione di sola insulina; Abderhalden e Wertheimer, Bainbridge, in ratti nutriti con albumina e grassi non osservarono sintomi ipoglicemici con una dose d'insulina che ne determinava la comparsa quando gli animali erano stati precedentemente nutriti con idrati di carbonio. Iitze, nei conigli, trovò che la stessa dose di insulina, dopo 3 h. da un pasto ricco di idrati di carbonio, produce una caduta della glicemia più forte di quella che si ha in animali precedentemente tenuti a digiuno. Tutti questi risultati vengono interpretati da Staub come dovuti al sommarsi dell'azione dell'insulina endogena la cui secrezione è stata aumentata dall'apporto di zucchero, con quella dell'insulina esogena iniettata. Però contro questo punto di vista parlano le recenti ricerche di Soskin e collaboratori che, nei cani spancreati, trovarono conservato l'effetto di Staub e lo ritennero conseguentemente espressione non di una maggiore secrezione di insulina, ma di una minore cessione di zucchero al sangue da parte del fegato in rapporto all'afflusso di zucchero esogeno. In ulteriori ricerche i detti AA. trovarono mancante il fenomeno di Staub-Traugott nei cani ipofisectomizzati e ammisero perciò che lo stimolo. rappresentato dal più elevato tasso glicemico, agisce mediatamente attraverso l'ipofisi. Concludendo: se si segue l'interpretazione originaria di Staub, mi sembra non vi siano difficoltà ad ammettere che nei miei casi lo stimolo ad una maggiore produzione d'insulina endogena, rappresentato dalla iperglicemia, possa sommarsi con quello della

frazione insulotropa introdotta. È così possibile il prevalere dell'azione della frazione insulotropa su quella della frazione iperglicemizzante. Se per contro si dovrà seguire la più recente ipotesi degli AA. americani i fatti da me osservati dovranno essere ritenuti espressione di un rinforzo della regolazione ipofisaria dovuto all'ulteriore apporto esogeno di una sostanza con cui l'ipofisi interviene nel mantenimento dell'equilibrio glicemico. La regolazione ipofisaria del tasso glicemico avverrebbe non per stimolazione dell'apparato insulare, ma per una diretta azione sul fegato diminuente la cessione di zucchero da parte di questo al sangue. L'introduzione della sostanza ipofisaria rende più marcata la caduta della glicemia e provvede anche verosimilmente all'aumento delle riserve glicogeniche del fegato.

Azione sulle curve glicemiche da carico endovenoso.

Sono stati esaminati sei soggetti normali, di età tra i 15 e i 40 anni (sono stati espressamente esclusi da questo gruppo i bambini e le ricerche sono state condotte in individui giovani e di media età per la maggiore facilità della introduzione in questi di un carico endovenoso). I soggetti furono tenuti nelle stesse condizioni di nutrizione degli altri precedentemente esaminati; determinazione della glicemia a digiuno, iniezione endovenosa di cmc. 20 di glucosio (mediante introduzione di 50 cmc. di una soluzione al 40 % di glucosio), indi determinazioni successive della glicemia di mezz'ora in mezz'ora per due ore. Il carico endovenoso è quello stesso praticato da altri autori (Bufano, Landogna Cassone), che si sono occupati dell'argomento, e la concentrazione della soluzione glucosata la stessa, che viene correntemente usata negli Ospedali Riuniti di Roma per la colecistografia rapida secondo Antonucci.

In confronto delle curve da carico alimentare si nota nell'esame delle curve da carico endovenoso di glucosio, in accordo con i reperti di altri autori (Nonnenbruch e Szinska, Rubino e Varela, Bufano, Landogna Cassone), un annalzamento più rapido e più forte del tasso glicemico, cui segue una caduta più precoce e profonda, col raggiungimento di valori nettamente più bassi di quello iniziale. Nelle curve da me praticate il valore massimo della glicemia è raggiunto nella prima mezza ora, dopo un'ora si ha già una caduta della glicemia (solo nel caso n. 6, dopo 30, 60 minuti si hanno presso a poco gli stessi valori), dopo 90, 120 minuti si constata il regolare e rapido proseguimento della fase discendente della curva. Questi risultati vengono meglio chiariti se si confrontano con quelli ottenuti da Antonucci con la colecistografia rapida (per la quale come è noto s'iniettano per via endovenosa 50 gr. di glucosio e immediatamente dopo gr. 2,50, 3 di tetrajodo nella soluzione abituale al 10 %). Mentre con il solo Grahm i radiogrammi vengono presi alla 4ª, 8ª, 24ª ora, se si associa, come ha proposto Antonucci, alla tetrajodo, somministrata nelle dosi abituali del Grahm, una sostanza (il glucosio), che elettivamente e rapidamente si porti e si depositi per qualche tempo nel fegato, trattenendo in essa una quantità di prodotto opaco sufficiente ad opacizzarlo più che normalmente, si osservano, in individui sani, solo lievi opacizzazioni nella prima mezz'ora, visualizzazione costante della cistifellea dopo un'ora, e più intensa alla 2ª ora, alla 3ª ora la cistifellea può conservare la stessa opacità, ma spesso s'impiccolisce e l'ombra è meno

IV Gruppo.

Azione della Lipoitrina sulle curve glicemiche da carico endovenoso.

	I.	S.	E.	D.		30	60	90	120	Somma diff.	Difi. tra le somme
1	m. a.	m.	15	100	Gluc. endov.	240	110	108	102	+ 160	
1 bis	»	»	»	105	» + lip.	165	117	120	91	+ 73	— 87
2	m. n.	»	20	114	Gluc. endov.	157	159	135	133	+ 138	
2 bis	»	»	»	125	» + lip.	208	148	127	120	+ 108	— 20
3	c. a.	»	20	90	Gluc. endov.	189	118	100	100	+ 147	
3 bis	»	»	»	87	» + lip.	174	150	100	91	+ 167	+ 20
4	f. l.	»	17	100	Gluc. endov.	189	149	118	75	+ 131	
4 bis	»	»	»	90	» + lip.	205	147	107	83	+ 182	+ 51
5	m. n.	»	30	114	Gluc. endov.	172	118	109	91	+ 36	
5 bis	»	»	»	107	» + lip.	153	172	135	122	+ 154	+ 118
6	c. a.	»	40	100	Gluc. endov.	175	110	106	90	+ 81	
6 bis	»	»	»	108	» + lip.	169	128	120	109	+ 94	+ 13

densa. Paragonando questi risultati dell'Antonucci con le curve da me ottenute sembra logico il ritenere che nella prima mezz'ora solo una piccola quantità di glucosio può essere stata veicolata verso il fegato, mentre dopo un'ora è ivi giunta e trattenuta una quantità notevole (nelle curve glicemiche netta caduta della glicemia, nei colecistogrammi in serie secondo Antonucci opacizzazione costante).

Nell'esame delle curve da carico endovenoso più iniezione endomuscolare di lipoitrina (cmc. 4) praticate in una seconda ricerca in ciascuno dei soggetti esaminati si nota:

1) In quattro casi, aumento della glicemia per iniezione di lipoitrina, compreso tra un massimo di + 118 un minimo di + 13, in media 33 millig. rispetto alla curva da solo carico endovenoso.

Sia nell'esame della curva complessiva ottenuta dalla media delle variazioni dei singoli casi, sia dall'esame particolare di ciascun caso, si rileva che nella prima mezz'ora non vi sono sensibili divergenze tra le due curve (non così invece nelle curve alimentari). Dopo un'ora la differenza tra le due curve è abbastanza netta (prima curva valore medio della glicemia millig. 133 seconda curva 149) dopo due ore nella seconda curva si nota il ritorno al valore iniziale, ma non come nella prima una caduta al disotto di questo.

Dunque la sostanza ipofisaria iniettata, che per lo più, nei casi in cui il glucosio fu introdotto per via orale, determina un aumento della glicemia già dopo mezz'ora, non è capace, in tal periodo di tempo, di elevare ulteriormente la glicemia di già fortemente e notevolmente innalzatasi per l'introduzione endovenosa di glucosio. Nelle curve da solo carico alimentare il valore della glicemia raggiunto dopo mezz'ora è relativamente basso rispetto a quello raggiunto nello stesso tempo nelle curve da carico endovenoso (rispettivamente nelle prime valore medio millig. 135 % nelle seconde 180 %). Mi sembra si possa da ciò concludere che con l'introduzione endovenosa si giunge rapidamente a un valore iperglicemico massimo, che nell'individuo sano non può essere oltrepassato, verosimilmente per lo intervento dei suoi poteri di regolazione. A conferma di ciò si nota nelle curve da carico endovenoso, a differenza di quelle da carico orale, una netta caduta della glicemia già alla prima ora.

Ma l'azione della sostanza ipofisaria iniettata si può constatare quando, nelle curve da introduzione endovenosa, è già iniziata la caduta della glicemia; si ricava così l'impressione che essa agisca in senso antagonista ai fattori che regolano la diminuzione del tasso glicemico. Perciò anche dall'esame di queste curve si è condotti ad ammettere un antagonismo sostanza ipofisaria-insulina.

Rimane da esaminare il contegno che anche nelle curve da carico endovenoso appare come il meno frequente:

La diminuzione dei valori glicemici in rapporto con l'introduzione di lipoitrina osservato in due casi.

Sebbene le curve nei due casi abbiano decorso alquanto diverso, tuttavia presentano in comune, oltre la diminuzione complessiva dei valori glicemici per opera della lipoitrina (forte nel caso n. 1 e modesta nel n. 2) il fatto che la glicemia iniziale a digiuno è in ambedue piuttosto elevata (specie nella curva da carico e lipoitrina del caso n. 2).

Mi sembra perciò che questi due casi possono essere interpretati come gli analoghi delle altre curve e ritenere confermato, anche dal loro studio, che il livello della glicemia, al momento in cui viene iniettata la lipoitrina e somministrato il carico di zucchero, ha importanza decisiva per la diversa reazione presentata da soggetto a soggetto. Naturalmente non si vuole applicare questa interpretazione con eccessivo schematismo e rigidità e disconoscere le altre numerose cause che possono intervenire nel mantenimento del tasso glicemico normale. Si può constatare eccezionalmente (caso n. 2), che malgrado una glicemia iniziale alquanto elevata, si può avere per iniezione di lipoitrina e carico di zucchero una elevazione della glicemia, maggiore che nella curva da solo carico, ma, anche in questo caso, alla notevole elevazione glicemica della prima mezz'ora, da riportarsi alla iniezione di lipoitrina, segue una caduta più forte che non nella curva da sola introduzione di glucosio, per cui l'effetto della sostanza ipofisaria si manifesta con il prevalere della sua azione ipoglicemizzante.

***

Riassumendo brevemente i risultati ottenuti: si è constatato che l'iniezione della lipoitrina determina nei normali, sia tenuti a digiuno durante tutta la ricerca, sia nelle curve glicemiche da carico alimentare o endovenoso, due modi opposti di reazione: uno più frequente costituito da un aumento della glicemia, uno più raro rappresentato da una diminuzione. Tale constatazione indica che l'azione esercitata sulla glicemia non può riportarsi ad una unica sostanza; evidentemente nell'estratto ipofisario impiegato debbono essere presenti diverse sostanze attive sul ricambio degli idrati di carbonio ad azione antagonista; il modo di comportarsi delle curve glicemiche autorizza, in base alle conoscenze attuali, ad identificare le due sostanze rispettivamente con quelle indicate come iperglicemizzanti (principio di abetogeno di Houssay, ormone controinsulare di Lucke, ormone del ricambio degli idrati di carbonio di Anselmino e Hoffmann) e ipoglicemizzanti (ormone insulotropo di Anselmino, Herold e Hoffmann).

Di più difficile spiegazione si presenta il fatto che la stessa sostanza iniettata determina in un individuo un aumento in un altro una diminuzione della glicemia.

Lo studio delle curve glicemiche da doppio carico ha mostrato che se il secondo carico e l'iniezione di lipoitrina vengono dati in un tempo in cui il tasso glicemico è ancora abbastanza elevato si ha regolarmente una diminuzione della glicemia per effetto della sostanza iniettata.

Nelle mie ricerche il tasso glicemico necessario perchè la sostanza ipofisaria introdotta eserciti costantemente un effetto ipoglicemizzante è dato dalla cifra media di 117 millig. %; con valori medi intorno a millig. 90 % si ha costantemente un'azione iperglicemizzante. Con valori medi intorno a millig. 100 si ha per lo più una reazione iperglicemizzante, ma a volte anche quella ipoglicemizzente.

Esiste dunque un tasso glicemico al livello del quale costantemente si ha o l'una o l'altra reazione e uno intermedio per cui si hanno per lo più reazioni iperglicemizzanti, a volte anche ipoglicemizzanti. Si possono perciò

distinguere nel determinismo della risposta all'estratto ipofisario iniettato un fattore costante, il tasso glicemico al momento della introduzione della sostanza ipofisaria, dei fattori variabili da individuo a individuo, che permettono reazioni diverse con uno stesso tasso glicemico (forse soggetti a tipo simpatico-tonico e perciò più sensibili ad un'azione iperglicemizzante adrenalinica e viceversa soggetti vagotonici e perciò con maggiore capacità di risposta a stimoli insulotropi, non si escludono inoltre altre possibilità, prospettabili in via ipotetica, ma non dimostrabili nel caso concreto). Rimane ad ogni modo stabilito che il fattore, il quale determina costantemente la reazione iperglicemizzante o ipoglicemizzante è il tasso glicemico al momento dell'introduzione della sostanza ipofisaria. Si deduce anche da quanto è stato detto che, poichè la frazione ipoglicemizzante per esercitare il suo effetto ha bisogno di trovare una condizione coadivante, si può considerare meno attiva di quella antagonista iperglicemizzante.

Se in base a questi risultati si cerca di rispondere ai quesiti posti inizialmente mi sembra si possono ritenere le seguenti proposizioni affermative:

1) l'effetto esercitato dall'estratto ipofisario sulla glicemia è dovuto non alla lipoitrina ma alla presenza di frazioni ipo e iperglicemizzanti presenti in esso;

2) è stato già ricordato che la lipoitrina esercita nei normali per lo più una lieve diminuzione dei corpi chetonici nel sangue, reperto che apparve singolare fin dalle prime ricerche (Raab 1926) e che recentemente è stato portato come un argomento contrario all'azione catabolica della lipoitirna sui grassi (Monasterio).

La dimostrazione di una frazione ipoglicemizzante verosimilmente ad azione insulotropa nel preparato indicato con il nome di « lipoitrina » può in parte spiegare la mancanza di un aumento e anche la leggera diminuzione dei corpi chetonici (che del resto nelle mie precedenti ricerche non è risultata costante).

Questa, anche se solo in condizioni speciali capace di manifestare un suo effetto sulla glicemia, potrebbe tuttavia agire regolarmente come le *piccole* dosi d'insulina aumentando le riserve glicogeniche del fegato e quindi diminuendo la produzione dei corpi chetonici. Con ciò non si esclude che sia possibile per opera della lipoitrina una scissione dei grassi per altra via di quella passante attraverso la formazione dei corpi chetonici. Infine la frazione insulotropa agirebbe anche in un certo senso antagonisticamente alla sostanza attiva sul ricambio dei grassi e si potrebbe così spiegare la notevole varietà che si riscontra da caso a caso nell'azione svolta dalla lipoitrina sulla lipemia.

Conclusioni.

È stata studiata l'azione della lipoitrina (preparata secondo Raab e Kerschbaum) sulla glicemia in soggetti normali tenuti a dagiuno da circa 12 ore e precedentemente al periodo di digiuno alimentati con un pasto misto a normale contenuto di idrati di carbonio. La glicemia è stata determinata con il metodo di Hagedorn Jensen.

Le modificazioni della glicemia sono state seguite:

a) in 20 soggetti mantenuti a digiuno per tre ore dall'inizio della ricerca; determinazione in essi della glicemia a digiuno, subito dopo iniezio-

ne intramuscolare di lipoitrina (cmc. 2 o 4) poi, determinazione oraria della glicemia di ora in ora per tre ore;

b) in 10 soggetti in cui fu praticata in una prima ricerca la curva glicemica alimentare con carico di 100 gr. di glucosio per os negli individui adulti e nei bambini corrispondente a gr. 1,50 di glucosio per Kg. di peso corporeo; in una seconda ricerca, eseguita in ciascun soggetto a una distanza di tempo mai minore di 48 ore dalla prima, fu iniettata lipoitrina intramuscolare (cmc. 4), subito dopo la prima determinazione della glicemia a digiuno e contemporaneamente alla somministrazione orale del carico di glucosio.

I valori glicemici furono determinati di mezz'ora in mezz'ora per lo spazio di due ore;

c) in 11 soggetti cui venne dato doppio carico di zucchero (negli adulti 100 gm. di glucosio divisi in due carichi uguali di 50 gm. l'uno, nei bambini in ragione di gm. 1,50 di glucosio per Kg. peso corporeo, divisi in due carichi uguali); somministrazione del primo carico a digiuno e del secondo a distanza di 90 minuti dal primo.

In una seconda ricerca eseguita in ciascuno degli stessi soggetti venne somministrata in tre casi lipoitrina endomuscolare (cmc. 4) subito dopo il primo carico, in 8 casi subito dopo il secondo carico;

d) in 6 soggetti cui fu iniettato glucosio endovenoso (gr. 20; iniezione di cmc. 50 di una soluzione al 40 %) e praticata la curva glicemica con le solite modalità in una prima ricerca e in una seconda ricerca dopo iniezione endomuscolare di cmc. 4 di lipoitrina, iniettata contemporaneamente al carico endovenoso.

Tutti questi soggetti erano o completamente sani o convalescenti da lievi malattie, apirettici da lungo tempo, tenuto abitualmente allo stesso vitto e mantenuti in riposo in letto dalla sera precedente alla ricerca.

È stato constatato:

1) Nei soggetti mantenuti a digiuno per tutto il periodo della ricerca (3 ore): la lipoitrina ha determinato nel 70 % dei casi un aumento della glicemia per lo più modesto con raggiungimento del valore più alto in media dopo 120 minuti e successiva caduta con raggiungimento di un valore in media appena un po' più alto di quello iniziale dopo 180 minuti.

Nel 30 % dei casi si è avuta una diminuzione massima dopo 120 minuti con leggera tendenza all'aumento dopo 180 minuti.

2) Nei soggetti in cui sono state praticate le curve glicemiche alimentari semplici e rispettivamente le curve glicemiche più iniezione endomuscolare di lipoitrina si è avuto nel 60 % dei casi un aumento dei valori glicemici nelle curve con iniezione di lipoitrina; l'aumento massimo è stato raggiunto in queste dopo 60 minuti dal carico e iniezione; dopo 90, 120 minuti si è osservata una discesa regolare della curva con raggiungimento però dopo 120 minuti di valori glicemici ancora alquanto più alti di quelli iniziali.

Nel 40 % dei casi si è avuta una diminuzione dei valori glicemici nella curva da carico di glucosio più lipoitrina. La diminuzione appare nella massima intensità dopo 30 minuti, nei tempi successivi la distanza tra le due curve diminuisce pur rimanendo sempre i valori ottenuti nella seconda curva più bassi della prima.

3) Nei soggetti in cui è stato praticato il carico endovenoso e rispettivamente in una seconda ricerca carico endovenoso di glocosio più iniezione endomuscolare di lipoitrina si è avuto in 4 soggetti un aumento dei valori glicemici nella seconda curva rispetto alla prima, in 2 una diminuzione.

Gli aumenti e le diminuzioni non si constatano in genere nei primi 30 minuti, ma si fanno evidenti nei tempi successivi, pur rimanendo sempre meno marcati di quelli osservati nell curve da carico alimentare.

4) Risulta dunque dall'esame di tutti questi casi che l'effetto più frequente è stato quello iperglicemizzante; il più raro effetto ipoglicemizzante si è osservato nei casi in cui il valore iniziale della glicemia a digiuno era più elevato, però, anche soggetti con gli stessi valori glicemici iniziali a digiuno, hanno presentato a volte un aumento, a volte una diminuzione della glicemia in rapporto alla introduzione di lipoitrina.

Si ritiene che questi effetti opposti siano riferibili alla presenza nell'estratto impiegato di frazioni delle note sostanze ipofisarie antagoniste iperglicemizzanti e ipoglicemizzanti.

5) Nei soggetti in cui furono praticate le curve da doppio carico di glucosio e in una seconda ricerca da doppio carico più iniezione di lipoitrina rispettivamente a) subito dopo il primo carico b) subito dopo il secondo carico si è avuto in a) in 2 casi una diminuzione dei valori glicemici nella seconda curva, in 1 un aumento; in b) in 6 casi su 8 ugualmente una diminuzione, in 2 un aumento.

La diminuzione si è avuta nel gruppo b) in tutti i casi in cui la glicemia, al momento in cui veniva somministrato il secondo carico e l'iniezione di lipoitrina risultava ancora abbastanza elevata (in media millig. 117, il caso in cui il livello glicemico in tale tempo fu più elevato (162 millig. %) fu quello in cui si ebbe la più forte diminuzione dei valori glicemici nella seconda parte della curva).

Il viceversa è stato osservato nei due casi in cui si ebbe nella seconda ricerca un aumento rispetto alla prima (valori iniziali della glicemia millg. 96 e 80 %).

Dunque il comportamento più frequente in questo gruppo, a differenza degli altri, è quello che esprime l'azione ipoglicemizzante dell'estratto ipofisario. Questa appare regolarmente in tutti casi in cui l'estratto fu iniettato quando il tasso glicemico era ancora piuttosto elevato.

Si deduce dunque che l'altezza del livello glicemico al momento della iniezione condiziona l'effetto di questa; se essa è abbastanza elevata l'estratto ipofisario esplica regolarmente un'azione ipoglicemizzante.

6) Sembra dunque si possa ritenere che l'effetto della frazione insulotropa sia in soggetti con glicemia normale il più spesso sopraffatto da quello della più attiva frazione iperglicemizzante; perchè possa regolarmente manifestarsi è necessario si determinino delle speciali condizioni (tasso glicemico più elevato al momento dell'introduzione dell'estratto ipofisario, che viene considerato, in base alle attuali conoscenze, come uno stimolo o ad una maggiore produzione di insulina endogena) (Staub) o alla regolazione ipofisaria del tasso glicemico (Sostin).

Si può ammettere tuttavia che a questo fattore costante si aggiungano altri fattori coadiuvanti variabili (diversità costituzionale del soggetto, ecc.).

7) La presenza di una frazione ipoglicemizzante nel preparato iniettato concorre a far comprendere l'intensità variabile dell'effetto della lipoitrina sui grassi neutri del sangue e sopratutto il mancato aumento e per lo puiù la leggera diminuzione dei corpi chetonici nel sangue che spesso si osserva in rapporto alla introduzione di lipoitrina.

8) Questi risultati sono stati ottenuti in individui, normali e la loro interpretazione ha per presupposto una normale capacità di risposta dell'apparato insulare o dell'ipofisi stessa (sec. Soskin).

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato l'effetto della « lipoitrina » (estratto ipofisario anteriore secondo Raab e Kerschbaum) sulla glicemia del sangue capillare in 40 soggetti normali, di cui 22 bambini e 18 adulti (metodo di determinazione Hagedorn-Jensen). L'effetto è stato esaminato sui valori glicemici a digiuno, sulle curve glicemiche alimentari semplici, sulle curve glicemiche da doppio carico alimentare secondo Staub-Traugott, e su quelle da carico di glucosio endovenoso.

Si è constatato che con glicemia iniziale a digiuno, compresa, entro i limiti normali, si ha nel 60 %-70 % dei casi un effetto iperglicemizzante della sostanza iniettata; nel 30 e 40 % ipoglicemizzante.

I soggetti che risposero alla iniezione con una diminuzione della glicemia, mostravano un tasso glicemico iniziale a digiuno compreso entro i limiti dei valori massimi normali.

Se la glicemia al momento dell'iniezione di lipoitrina raggiunge valori un po' più elevati del normale, il che è stato ottenuto nei soggetti sani esaminati, praticando le curve glicemiche da doppio carico alimentare e iniettando l'estratto ipofisario dopo 90 minuti dal primo carico, si ha regolarmente un effetto ipoglicemizzante. Più di rado si ha in tale periodo i tempo una caduta della glicemia intorno a valori di 90 milligrammi per cento: in questo caso invece si ha regolarmente un effetto iperglicemizzante.

Si conclude che i fenomeni osservati sono da riportarsi all'azione di due sostanze ipofisarie antagoniste, presenti nel preparato iniettato, rispettivamente iperglicemizzante, ipoglicemizzanti di cui abitualmente in individui sani con tasso glicemico iniziale, a digiuno, normale prevale la prima; si mette in evidenza l'azione della seconda determinando una elevazione della glicemia al disopra del normale al momento di introduzione del preparato.

Si ritiene che in tal caso l'azione della frazione ipoglicemizzante riesca a prevalere su quella della antagonista per il sommarsi di essa allo stimolo o per una maggiore produzione insulinica o per una regolazione ipofisaria dell'altezza della glicemia fornito dal sangue iperglicemico.

La presenza di tale frazione nell'estratto ipofisario anteriore, indicato con il nome di lipoitrina, contribuisce a far comprendere l'azione esercitata da questo sui corpi chetonici del sangue circolante e anche la variabile intensità della diminuzione dei grassi del sangue, regolarmente operata dalla lipoitrina.

BIBLIOGRAFIA

ABDERHALDEN u. WERTHEIMER. Pfluger's Arch. f. d. gesam. Physiol., 203, 439, 1924.
ALMAGIÀ u. EMBDEN. Beitr. Chem. Physiol. u. Path., 6, 59, 1905.
ANSELMINO u. HOFFMANN. Kli. Wo., 2380, 1931; 1435, 1933; 1944, 1933; Zeit. f. Klin. Med., 24, 129, 1935; Arch. f. exp. Path., 179, 113, 1935; Kli. Wo., 999, 1936.
ANSELMINO HEROLD u. HOFFMANN. Kli. Wo., 19245, 1933.
ANTONUCCI. Policlinico, Sez. Pratica, 1931; Presse Méd., 1932, Riviscta Osped., 1934; Nuntius Radiolog., a. III, n. 3.
ASCOLI, SILVESTRI e MARINO. *Probl. della nutriz.* 1920
ATWELL. Endocrin., 16, 242, 1932.
BAINBRIDGE. Journal of Physiol., 60, 293, 1925.
BANTING a. BEST. Journal of Labor. a. Clin. med. 7, 251, 1922.
BAILEY a. BREMER. Endocrin., 761, 1921.
BANG. *Der Blutzucker*, 1913.
BARRENSCHEEN. Bioch. Zeit., 58, 277, 1913.
BEST, DALE HOCT a. MARKS. Proc. of the royal Soc. of London, 100, 55, 1926.
BIEDL. *Phisiol. u. Path. der Hypophyse.* Munchen, Bergmann, 1923.
BISSINGER u. LESSER. Bioch. Zeith., 168, 398, 1926.
BORCHARDT. Z. Klin. Med. 66, 332, 1907.
BORRUSO. Kli. Wo., 783, 1935; Kli. Wo., 1746, 1935; Policl., Sez. Medica, 1935; Policl., Sez. Med., 1935.
BORRUSO e RUGGIERI. Policlinico, Sez. Medica, 1936.
BOTTI. Cit. da LANDOGNA CASSONE.
BUFANO. *La regolazione vegetativa del fegato e del pancreas.* Roma, Fisiol. e Med., 1932.
BURN a. LING. Journ. of Physiol., 69, 1930.
CALTABIANO. Arch. Clin. e Ter., IV, 1925.
CAMUS et ROUSSY. Comp. R. Soc. Biol., Paris, 75, 628, 1913.
CONDORELLI. Policlinico, Sez. Med., 1925.
ID. Ann. Clin. e Ter., 6, 2, 3, 1926.
COLLIN. Arch. de Morph., 281, 1, 1928.
COOPE a. CHAMBERLAIN. Journ. of Physiol., 30, 69, 1925.
CORI a. CORI. Journ. of biol. Chem., 66, 691, 1925.
ID. Ibid. 70, 577, 1926.
ID. Ibid. 79, 309, 321, 343, 1928.
CUSHING a. GOETSCH. Amer. Journ. Physiol., 27, 61.
DRESEL. Berl. Kli. Wo., 27, 779, 1921.
EMBDEN u. MARX. Hoffmeister's Beitr., 11, 318, 1908.
FALTA u. BERNSTEIN. Kongr. f. inn. Med., 536, 1922.
FALTA u. PRISTLEY. Berl. Kli. Wo., 47, 1917.
FRANK, HARTMANN u. NOTHMANN. Kli. Wo., 22, 1925.
FOSTER. Journ. of Biol. Chem., LV, 1923
LANDOGNA CASSONE. *Le curve glicemiche.* Roma, Policlinico.
GALDI, CASSANO, MONASTERIO e LAMI. Relaz. XLII. Congr. Soc. Ital. Med. Int., 1936.
GEELMUYDEN. Ergb. d. Physiol., 21, 1, 274, 1923.
LEATHES cit. in JOST. *Handb. d. norm u. path. Physiol.* Berlin, Springer, 1928.
LUCKE. Zait. Klin. Med., 122, 23, 1932.
ID. Kli. Wo., 1678, 1932.
ID. Verhandl., 45, Kongr. In. Med., 164, 1933.
ID. Ergbn. d. in. Med. B., 46, 1934.
LUCKE HEYDEMANN u. BERGER. Zeit. exp. Med., 90, 162, 1933.
HAGEDORN, JENSEN.
HOUSSAY. Endokriol., 5, 103, 1929.
ID. Kli. Wo., 773, 1933.
HOUSSAY et BIASOTTI. C. R. Soc. Biol., Paris, 105, 121, 1930; Ibid. 105, 124, 1930.
ID., ID. Pfluger's Arch., 227, 239, 1931.
HOUSSAY et LELOIR. C. R. Soc. Biol. Paris, 210, 670, 1935.
HOUSSAY et MAGENTA. Ibid., 92, 822, 1925.

HOUSSAY et MALAMUD. Ibid., 86, 1115, 1922.
KYLIN. Ergbn. d. in. Med., 49, 1, 1935.
ID. Kli. Wo., 1935.
IMRIE. J. of Physiol., 67, 264, 1929.
KOREFF u. RIGLER. Kli. Wo., 1538, 1924.
KRAUS. Vircow's Arch., 228, 68, 1920.
KUROKAWA TOSHIO. Cit. da LANDOGNA CASSONE.
MACLEOD. Physiol. Review, 4, 21, 1924.
MAGISTRIS. Endokrin., 11, 176, 1932.
NIELSEN. Cit. da LANDOGNA CASSONE.
NONNENBRUCH u. SZYSKA. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 86, 280, 1920.
NOORDEN. *Die Zukerkrankeit u. i. Behandlung.* Berlin, Springer, 1927.
PARTOS u. KATZ KLEIN. Zeit. f. exp. Mediz., 25, 98, 1921.
PENDE. *Trattato Sint. di Pat. e Clin. Medica.* Messina, Principato, 1928.
ID. Riforma medica, 41, 1931.
ID. *Endocrinologia.* Vallardi, Milano, 1934.
POLLAK. Ergb. d. inn. Med. u. Kinderh., 23, 1923.
ID Klin. Wo., 41, 1942, 1927.
POPA a. FIELDING. Lancet, 2, 238 1930.
RAAB. Zeit. f. exp. Med., 49, 179, 1926.
ID. Ibid., 88, 588, 1933.
ID. Ibid., 94, 284, 1934.
ID. Kli. Wo., 8, 281, 285, 1934.
ID. Wiener Kli. Wo., 43, 1934.
ID. Ibid., 7, 1937.
ID. Ergb. d. inn. Mediz. u. Kinderh., B. 51. 1936.
RAAB u. KERSCHBAUM. Zeit. f. exp. Med., 90, 729, 1933.
REISS. *Die Hormonforschung u. i. Methoden.* Berlin-Wien, Urban u. Schwarzenberg, 1934.
ROUSSY et MOSINGER. Presse Médic., 1521, 1936, II.
SOSKIN MIRSKY, ZIMMERMAN HELLER. Amer. J. Physiol., 116, 148, 1936.
STAUB. Bioch. Zeit., 118, 93, 1921.
ID. Zeit. f. Klin. Med., 91, 44, 1921.
ID. Ibid., 93, 89, 1922.
ID. Ergb. f. inn. Med., 31, 1927.
STRUMPELL. Dtsch. Zeit. Nervenheil., 1897.
TAMBURRI. Morgagni, 38, 1931.
TRAUGOTT. Verhand. d. Gesellsch. f. inn. Med., 93, 89, 1922.
TRAUGOTT u. GOTZK Y. Zeit. f. exp. Path., 172, 535, 1933.
WACHSTEIN. Klin. Wo., 5, 169, 1937.
ZUNTZ et LA BARRE. C. R. Soc. Biol., 96, 708, 1400, 1927.
ID., ID. Ibid., 119, 1174, 1935.

IV.

Ospedale Militare per Indigeni - Addis Abeba
Direttore: Capit. Dott. G. Toni.

Tentativi di modificare sperimentalmente nel sangue periferico di ammalati di febbre ricorrente, i reperti spirochetici negativi.

S. Ten. Med. Daniele Sibilia.

Lo scopo delle presenti ricerche è duplice.

Il primo, essenzialmente pratico, riguarda i casi in cui è necessario porre la diagnosi mentre la malattia è in una fase in cui le spirochete non sono accertabili con i mezzi comuni (ricerca microscopica su strisci di sangue sottili o su gocce spesse). Il secondo fine è di aggiungere, in base ai risultati ottenuti, un altro dato all'interpretazione patogenetica del fenomeno ricorrenza, concorrendo così alla conoscenza della biologia delle spirochete stesse.

S'intende perciò come le ricerche vanno riferite alle fasi della malattia sopra accennate in cui la diagnosi non può essere posta subito e con la certezza che deriva dal reperto delle spirochete.

Le sostanze da me introdotte nell'organismo, per tentare di produrre una modificazione nel senso da me desiderato, furono l'adrenalina per via venosa e la tubercolina per via ipodermica, per analogia a quanto si è proposto e si pratica per la riattivazione della malaria.

L'applicazione di queste prove nella F. Ric. era logica, in quanto si basava sull'interpretazione avanzata da alcuni della patogenesi della malattia. Secondo questi AA. le spir., durante le remittenze febbrili, emigrerebbero dal circolo periferico per rifugiarsi in organi profondi e tra essi spec. nella milza. Quest'ultima avrebbe in particolar modo il ruolo di ricettacolo di spir. e precisamente di quelle riuscite a sfuggire alle reazioni organiche e medicamentose. Queste spir. superstiti rientrerebbero poi di nuovo in circolo provocando una nuova ricorrenza e così via fino all'esito della malattia. Le sostanze da me ricordate avrebbero potuto logicamente provocare, seguendo il concetto teorico esposto, il passaggio delle spirochete in circolo ove queste fossero presenti sotto forma visibile, agendo l'adrenalina per via venosa come energica vaso e spleno contrattile e la tubercolina con un meccanismo più complesso (1).

L'adrenalina fu usata in dosi di mg. 0,1 e la tubercolina in dosi di cc. 1/2 della soluzione 1 ‰, nell'identico modo (metodo Boeri) seguito da Pisu per la ricerca dei malarici latenti nel periodo preepidemico.

Gli amm. erano Ascari dell'Osp. Mil. Ind. di Addis-Abeba; si trovavano in vari periodi di malattia, come risulta dalla statistica, ma tutti in momenti in cui non si riusciva a metter in evidenza le spir. con ricerche accurate in

(1) Riguardo alla riattivazione nella malaria il Cacciapuoti pensa ad una azione che turbi lo equilibrio fisico-chimico del siero.

strisci sottili e in goccie spesse (col. Giemsa). Furono esclusi per il trattamento tubercolinico i p. in cui esistevano elementi di sospetto per una infezione tubercolare. In nessun caso si ebbero a notare disturbi di seria entità. Le iniezioni di adren. furono ottimamente tollerate, solo in pochi casi fu accusata cefalea, palpitazione, ecc. In un caso comparvero in circolo parassiti malarici. Le iniez. di tubercolina non dettero luogo localmente a nessuna complicazione; i sintomi generali furono più accentuati (lievi rialzi termici, irrequietezza, palpitazione, ecc.). In tre casi comparvero in circolo parassiti malarici. Le ricerche furono eseguite ripetutamente subito dopo e nelle 24 h. dal trattamento.

		Giorno pres. della mal. ed esito della prova adrenalinica	Giorno pres. della mal ed esito della prova tubercolinica
Itaè Destà	Osp. 193	17 (I periodo interaccessuale) —	23 (I p. i.) —
Saìd Eddegò	IV Squadr.	6 (I p. i.) —	13 (II p. i.) —
Debessài Ailè	17° Batt. 4ª Comp.	12 (I p. i.) —	20 (II p. i.) —
Alemariàm Semù	2ª Comp. Depos. A. A.	16 (I p. i.) —	19 (I p. i.) —
Gherevuoldì Andegherghìs	17° Batt. 3ª Comp.	8 (I p. i.) —	14 (II p. i.) —
Agòs Fantù	Dep. Recl. 1ª Comp.	12 (I p. i.) —	22 (II p. i.) —
Bidù Maunì	21° Batt. 3ª Comp.	7 (I p. i.) —	12 (I p. i.) —
Belài Chescèn	21° Batt. 4ª Comp.	15 (I p. i.) —	21 (II p. i.) —
Ghereiesùs Tellà	51° Batt. 3ª Comp.	9 (I p. i.) —	14 (I p. i.) —
Adìsc Escèm	III Brig. Rep. Com.	13 (I p. i.) —	21 (II p. i.) —
Setegnù Umù	21° Batt. 2ª Comp.	16 (I p. i.) —	22 (II p. i.) —
Arài Arbàb	12° Batt. 2ª Comp.	8 (I p. i.) —	11 (II p. i.) —
Gheramaràm Ailè	3ª C. Deposito	19 (II p. i.) —	9 (I p. i.) —
Adèn Omàr	25° Batt. 1ª Comp.	11 (I p. i.) —	7 (I p. i.) —
Tesfà Adamù	17° Batt. 3ª Comp.	8 (I p. i.) —	—
Àpte Mariàm Uollì	Dep. Recl.	6 (I p. i.) —	10 (II p. i.) —
Tesfasghì Tellà	2° Batt. 1ª Comp.	27 (II p. i.) —	21 (II p. i. ?) —
Iugùn Omarè	18° Batt. 1ª Comp.	5 (I p. i.) —	8 (I p. i.) —
Tesfamariàm Voldeselassiè	3° Grup. 7° Batt.	5 (I p. i.) —	—
Tesfasiè Nasgù	17° Batt. 4ª Comp.	8 (II p. i.) —	4 (I p. i.) —
Aptùm Gheremariàm	2° Batt. 1ª Comp.	7 (I p. i.) —	—
Alì Bejamàn	23° Batt. 3ª Comp.	10 (I p. i.) —	21 (II p. i.) —

Dalla lettura dei risultati ottenuti è facile formarsi il convincimento come con nessuno dei due metodi adottati si possano determinare nel sangue periferico modificazioni nel senso desiderato; i reperti spiroc. negativi sono rimasti invariabilmente tali. Questi miei risultati, se dal lato pratico fanno scartare la possibilità di poter ottenere con i mezzi impiegati condizioni più favorevoli per la ricerca della spiroc. permettono tuttavia di far delle consi-

derazioni sulla patogenesi della malattia, tenendo presenti anche i risultati di altri AA.

In un recente lavoro Angelini ha dimostrato come, nelle fasi della mal. da me considerate (a reperti spirochet. negativi), i metodi biopsici (puntura del midollo osseo, del fegato e della milza) non sono di nessun aiuto rispetto a quanto si può dedurre dal sangue periferico, apparendo chiaramente che le spir. non hanno in quegli organi particolare rifugio. Così Aravandinos, il quale conclude che se le spirochete ci sono nell'organismo si possono trovare anche e sempre nel sangue periferico. Tutto ciò fa pensare alla possibilità di un eventuale ciclo evolutivo delle spirochete, con una fase non visibile. Per questo concetto parlano del resto molti altri fattori come ad es.:

1) Il periodo di sei gg. nei pidocchi e di 10 gg. nelle zecche in cui dalla suzione infettante le spir. non appaiono visibili, ricomparendo poi in fase metaciclica.

2) L'infeziosità del sangue umano nei momenti in cui le spir. non sono visibili.

3) La contemporanea insorgenza dell'accesso nell'animale infetto e nell'animale infettante, ecc.

Conclusioni.

1) Introducendo nell'org. alcune sost. (adren. per via venosa e tuberc. per via ipod.) per far ricomparire spirochete eventualmente annidate nel circolo profondo, non si hanno vantaggi apprezzabili. La ricchezza di spir. nel sangue perif. rimane identica.

2) Questi risultati, insieme ad altri ottenuti da vari AA. fanno pensare alla possibilità dell'esistenza di un ciclo evolutivo delle spir. con una fase praticamente invisibile piuttosto che ad una loro migrazione in organi profondi (milza?) durante i periodi interricorrenziali.

RIASSUNTO.

L'A. introducendo nell'org. alcune sost. (adr. per via venosa e tuberc. per via ipod.) non ha visto modificare la negatività dei reperti spir. nel sangue periferico in alcuni periodi della malattia. Ciò fa pensare alla possibilità di un ciclo evolutivo delle spirochete piuttosto che ad una loro migrazione in organi profondi.

BIBLIOGRAFIA.

Angelini. *Insufficienza dei metodi biopsici... per la diagnosi di f. ric.* (in corso di pubbl.).
Aravandinos. Cit. da Joyeux.
Boeri. *Note di clinica.* Il Morgagni, pag. 52 e segg., 1929.
Cacciapuoti. La Rif. medica, 7, 1930, pag. 255 e segg.
Pisu. *Il metodo Boeri per la riatt. della malaria latente.* Morgagni, 1931.
Joyeux. *Préc. de Méd. Col.* Masson, 1931.
Sibilia D. *La prognosi delle febbri ricorrenti in Addis-Abeba.* L'Assistenza sanitaria, I, febbraio 1937.
Id. *Primo contr. alla conosc. della spir. rec. oss. in A. A.* Policlinico, 1937.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Novembre 1937 - XVI Num. 11

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. CESARE FRUGONI.

Proposta d'un metodo radiografico per calcolare il volume della sella turcica (nel teschio e nel normale) [1].

Prof. GASTONE MELDOLESI — direttore del gabinetto radiologico

Dott. ENZO PANSADORO — medico interno

Nel corso d'una necroscopia di un soggetto che era stato affetto da distrofia muscolare progressiva primitiva, Gino Meldolesi e Bompiani ebbero modo di constatare che la sella turcica era di volume normale, mentre l'indagine radiologica, eseguita da uno di noi con la comune incidenza laterolaterale, ne aveva dato diametri e superficie molto inferiori alla norma.

Sorse così per noi la necessità di studiare la terza misura (trasversa) della sella nel normale, poichè, in quel caso, il controllo anatomico aveva mostrato una maggiore ampiezza del diametro sellare a spese degli altri due (anteroposteriore e verticale).

I primi risultati di queste nostre ricerche e la messa a fuoco dell'argomento relativo formano l'oggetto di questa prima nota.

L'importanza del problema non ci sembra trascurabile. Finora per 26 anni numerose ricerche dedicate allo studio della sella (specie a quello dimensionale) poco hanno aggiunto a quanto avevano scritto Busi e Balli fin dal 1911. Di modo che tutt'ora la maggior parte dei radiologi limita la valutazione della sella allo studio dei diametri (antero-posteriore, verticale, obliquo, dell'aditus) corredandoli però con lo studio morfologico del profilo, sul quale sopratutto si basano per il giudizio di normalità o meno per i casi al limite. Altri invece hanno adottato il metodo di Haas, con il quale determinano la superficie sellare in proiezione laterale. Presi i calchi relativi in carta millimetrata, contano direttamente i mmq. contenuti nelle singole figure.

(1) L'idea e la direzione del lavoro spettano al prof. MELDOLESI che ne ha anche curato l'esposizione.

Tutti sappiamo come i dati così raccolti abbiano un valore del tutto relativo, essendo le singole misure soggette ad amplissime variazioni individuali. Queste variazioni però a noi sono sembrate più che altro dovute a deficienza del metodo d'indagine che si preoccupa della superficie, anzichè del volume sellare. Non è chi non veda come, in tal campo, il mancato apprezzamento della terza dimensione rappresenti una vera lacuna che va colmata: tanto più che per l'apprezzamento radiologico delle varie formazioni ossee è tendenza comune di valersi sempre di due se non di tre proiezioni radiografiche.

Ma forse gli AA. precedenti si sono arrestati allo studio della sola superficie sellare perchè hanno trovato notevole difficoltà ad ottenere l'immagine di almeno una porzione della sella in proiezione diversa dalla laterale. Questa difficoltà ormai più non esiste, perchè con i mezzi attuali (possibilità di teleradiografie, diaframmi antidiffussori in posizione eretta, ecc.) siamo in grado di ottenere l'esatta valutazione dell'immagine della lamina quadrilatera che già le tecniche di Haas e Valdini e una recente, inedita di Busi riescono a porci in evidenza con sufficiente dettaglio.

*
* *

Ricordiamo come le 3 pareti ossee della sella (anteriore, posteriore, inferiore) sono completate da formazioni membranose, espansioni fibrose della dura madre. Questa membrana infatti « come descrive Testut » giunta al margine superiore della lamina quadrilatera, si divide in due foglietti, uno superficiale e uno profondo. Il primo si porta orizzontalmente in avanti per fissarsi al labbro posteriore della docciatura ottica, costituendo così la « tenda dell'ipofisi ». L'altro discende nella sella turcica, la riveste dall'indietro in avanti per tutta la sua estensione e viene a raggiungere il foglietto superficiale in corrispondenza della docciatura ottica. Sui lati, il foglietto profondo si porta in alto per raggiungere ancora il foglietto superficiale e formare così, ai limiti laterali della sella, un sepimento verticale che costituisce la parete mediale del seno cavernoso.

Così completata la sella risulta una piccola scatola chiusa osteomembranosa che, in senso trasversale, ha per parete posteriore la lamina quadrilatera. Abbiamo perciò creduto di poter identificare la terza dimensione della sella con la misura orizzontale dell'immagine della lamina, alla sua base: in quanto, a differenza della parete anteriore, essa è disposta a guisa di vela (innalzantesi dal corpo sfenoidale) e si presta con sufficiente precisione al rilievo radiografico.

Il dorsum sellae, di forma quadrilatera nelle nostre osservazioni su 14 teschi e su 25 viventi normali è alta circa 10-12 mm. spessa da 2 a 5 mm. e larga da 9 a 21 mm. È fornita nei suoi due angoli liberi dalle apofisi clinoidee posteriori che, per costituire punto di attacco del tentorio cerebellare e delle pliche petroclinoidee posteriori, sono variamente sviluppate e variamente dirette in senso laterale, obliquo o addirittura posteriore o raramente anteriore. Ciascuno dei due margini laminari, irregolari, presenta spesso due piccole incisure scarsamente marcate che danno passaggio, la superiore ai nervi oculomotore comune, ed oculomotore esterno, e la più bassa al seno petroso inferiore. La lamina ha varia inclinazione rispetto al piano del clivus. Laschi dall'esame radiografico di 60 crani normali di ambo i sessi ha concluso che la lamina quadrilatera solo raramente (6 % nella sua statistica) si trova nello stesso piano del clivus, mentre per lo più il suo asse forma con

quello di detto piano un angolo ottuso aperto posteriormente di varia ampiezza, che può giungere fino all'angolo retto. Per i motivi sopraesposti la misura laminare è stata — come abbiamo già detto — presa nel punto più ristretto della lamina stessa e nel suo corpo, non potendo esser tenute in alcun conto le apofisi clinoidee posteriori, dati il loro vario grado di sviluppo e la loro irregolarità di forma.

*
* *

Già Haas nel 1927 pubblicava uno studio radiografico su una nuova proiezione occipito-frontale sopraorbitaria, capace di mostrare la lamina quadrilatera proiettata sul frontale. Nel 1928 Valdini, in Italia, dava comunicazione (all'8° Congresso di Radiologia) di una sua proiezione occipito-frontale molto simile alla Haas, della quale egli afferma di aver avuto conoscenza soltanto durante i suoi studi. La Valdini si distacca dalla Haas perchè, usando raggi periferici del cono di proiezione, mostra la lamina attraverso il forame occipitale ingrandito. Con questa tecnica la lamina appare « con ombra piuttosto tenue » (Valdini) e talvolta si sovrappone ai seni frontali. È tuttavia possibile avere un'idea esatta sulla morfologia della lamina e delle apofisi clinoidee posteriori quando si ottengano buoni radiogrammi. Distanza focale usata da ambedue gli AA. 60 cm.; incidenza posteriore.

Ad ogni modo sia Haas che Valdini si sono occupati dello studio della lamina dal punto di vista solamente morfologico specie per quanto riguarda le possibilità di sfruttamento di tale proiezione dal punto di vista della patologia ma nè loro nè alcun altro ha finora affrontato il problema dello studio dimensionale della sella sfruttando la lamina quadrilatera per ottenere la terza dimensione sellare (1).

Mentre erano in corso le attuali ricerche e si tentava di definire i dati di una proiezione che risultasse in certo qual modo l'inversa della Haas-Valdini, Busi in una sua lezione (dell'anno in corso sulla tecnica radiologica del cranio) descriveva una nuova proiezione fronto-occipitale, capace di porre in evidenza, al di sopra dell'orbita, le rocche, la lamina quadrilatera e le apofisi clinoidee anteriori e posteriori.

Posto il P. in decubito supino, egli propone di fargli flettere il capo in modo che un piano passante per l'arcata sopraorbitaria e il forame uditivo esterno risulti perpendicolare alla lastra. Raggio normale alla radice del naso.

Questa proiezione ci mostra ancor meglio e con maggior nettezza della Valdini la lamina quadrilatera; e inoltre la regione occipitale, il forame acustico interno, e la doccia dove decorre il nervo omonimo.

Dal nostro canto abbiamo però osservato che se, partendo dalla proiezione suddetta si aumenta leggermente la flessione del capo, si perde la visione delle apofisi clinoidee anteriori (le quali si sommano alle rocche) ma si può ottenere con maggior chiarezza la lamina spesso proiettata direttamente attraverso il forame occipitale nello spazio che si costituisce (in virtù della flessione) fra contorno posteriore del forame e arco dell'atlante con evidente vantaggio nella chiarezza del rilievo laminare. Occorre inoltre aumentare ancora un po' la flessione del capo nei casi nei quali all'esame del ra-

(1) Anteriormente ad Haas, Lyshölm aveva proposto una sua proiezione del cranio, sottoccipitofrontale, per ottenere le immagini delle rocche al di sopra delle orbite. Nei radiogrammi riportati dall'A. si può osservare con discreta nettezza la figura della lamina quadrilatera, nel senso postero-anteriore.

Altro mezzo per ottenere la stessa immagine, è dato dalla stratigrafia della regione sellare in proiezione sagittale.

diogramma in proiezione laterale, l'angolo di inclinazione lamina-clivus risulta aperto posteriormente (nei casi cioè nei quali la lamina più si avvicina per la sua disposizione alla verticale rispetto al piano sellare). In caso contrario invece la flessione va moderata per non ottenere la lamina presa d'infilata o ridotta notevolmente di altezza.

Essendoci poi proposti di raggiungere sui vari radiogrammi delle misure reali, abbiamo notato come il distacco occipite-piano del clinoscopio, necessario alla flessione, procuri, per la distanza dell'oggetto in esame dalla pellicola, un notevole aumento di grandezza della lamina stessa. Conviene pertanto porre il p. seduto usando un antidiffusore verticale, passibile di essere inclinato quel tanto necessario alla flessione del capo.

Per il controllo dimensionale ci siamo valsi dello studio di 14 teschi. Ad un metro di distanza anticatodo-lastra le dimensioni della lamina superano

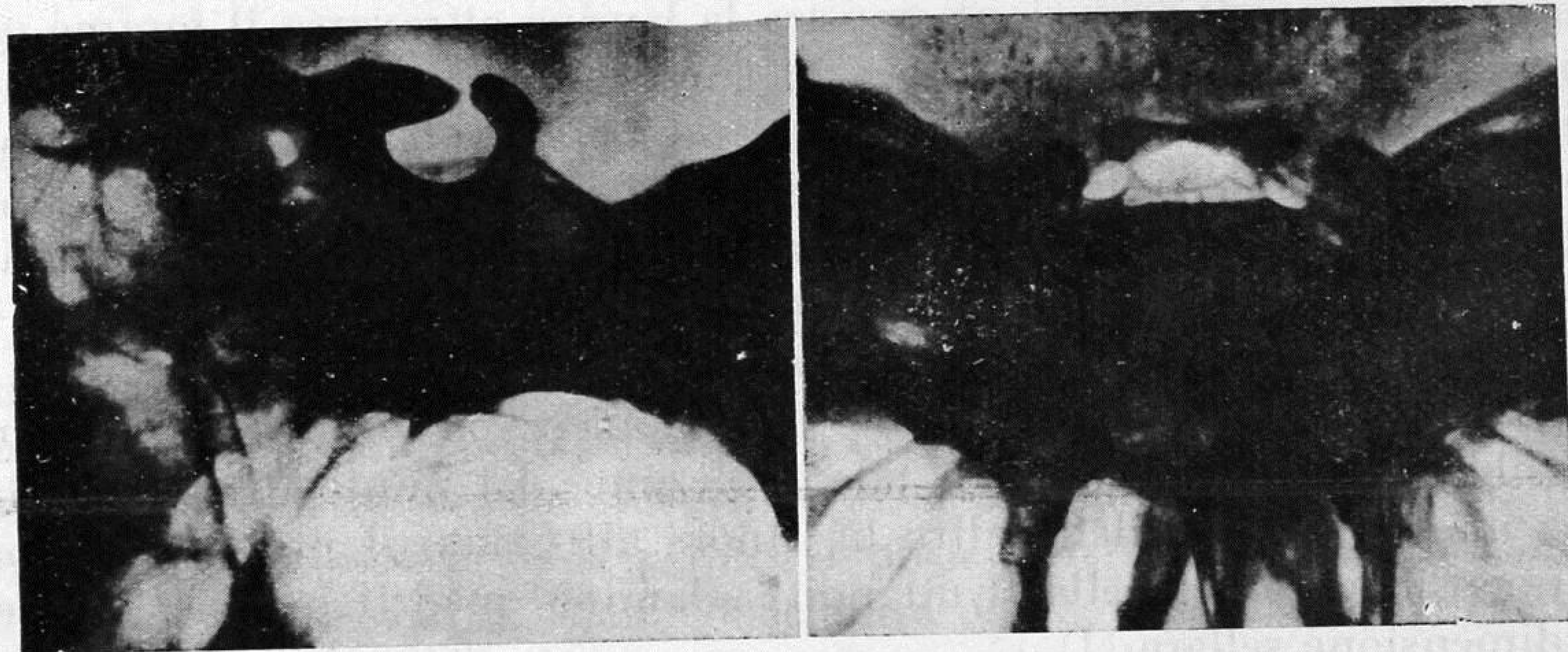


FIG. 1. FIG. 2.

leggermente quelle reali. A due metri esse confrontano quasi perfettamente con quelle offerte dal rilievo diretto e danno, con grande evidenza maggiore nettezza di immagini. Le fig. 1 e 2 mostrano le 2 proiezioni sellari in un teschio a 2 metri di distanza focale. Nel vivente fra il radiogramma eseguito ad un metro e quello a due metri esiste ugualmente qualche millimetro di differenza in più per i radiogrammi a distanza inferiore. Questi danno inoltre una minore nettezza del contorno laminare a meno di non usare ampolle a fuoco puntiforme. Per le suddette ragioni è stata scelta la distanza di due metri. Con gli apparecchi in uso noi riusciamo oggi ad ottenere correntemente questa proiezione in teleradiografia. Giova però avvertire che non è bene usare raggi molti molli e che per avere l'immagine ben distinta della lamina quadrilatera (specie se questa cade nel forame occipitale) occorre forzare un po' nello sviluppo.

*
**

Ottenuta così la terza dimensione della sella era facile procedere verso un metodo definitivo di misura. Partendo dal metodo di Haas noi possiamo agevolmente moltiplicare la superficie del profilo in millimetri quadrati, quale ci appare in proiezione latero-laterale, per la larghezza della lamina quadrilatera ottenendo così il volume sellare in mmc.

Abbiamo voluto controllare nei teschi se il volume così calcolato radiograficamente corrispondeva al volume reale della sella. A questo scopo in ciascuno di 12 dei 14 teschi (in 2 un deterioramento delle apofisi clinoidee non ha permesso l'indagine precisa) abbiamo eseguito un calco con paraf-

fina mista a bario cercando di metterci nelle migliori condizioni per riprodurre fedelmente la cavità sellare.

A calco ancora in sede abbiamo eseguito un radiogramma in proiezione laterale perfetta in modo da controllare il limite superiore della paraffina.

Il volume dei dodici calchi, tolti in seguito dalle rispettive selle, venne misurato all'Istituto Fisico dell'Università di Roma dal dott. Fantoni (che vivamente ringraziamo) con il metodo della doppia pesata (nell'aria e nell'acqua, mediante la bilancia idrostatica).

Da tale determinazione si sono ottenuti risultati molto favorevoli; essi sono riassunti nella tabella n. 1 (nella quale, in due colonne simmetriche, sono riportati i valori volumetrici dei calchi e quelli calcolati con il metodo radiografico).

Applicando lo stesso metodo voluminoso a 20 soggetti viventi normali (bambini, donne, uomini) e a 5 affetti da distrofia muscolare progressiva primitiva (1) abbiamo ottenuto i risultati che riportiamo nella tabella n. 2.

Considerazioni generali e discussione.

Per maggiore chiarezza divideremo la discussione in due parti: la prima. riguardante i risultati ottenuti con l'esame dei teschi, e la seconda, con quello dei crani nei viventi. È molto interessante potere fin da principio mettere in evidenza che i vari diametri sellari nella radiografia a due metri hanno una corrispondenza molto soddisfacente con quelli rilevati all'esame diretto sul teschio. Questo per quanto riguarda il diametro dell'aditus ed il trasverso. La valutazione del diametro verticale nel teschio ci è sembrata molto imprecisa dato che abbiamo dovuto calcolare il limite superiore ad occhio, traguardando tra tuberculum ed apice della lamina quadrilatera; quanto al diametro antero-posteriore per forza di cose si sono ottenute notevoli differenze tra la misura diretta e la misura radiologica, perchè questa non può far calcolare la concavità che quasi sempre è presente sulla faccia anteriore della lamina quadrilatera, la quale mostra una curva ad arco di cerchio aperto anteriormente, più pronunciata verso la base della lamina stessa, variabile da caso a caso. Sul radiogramma, infatti, questa concavità è mascherata dall'immagine dei due margini laterali sovrapposti per cui ad es. vediamo nella tabella I che nel cranio N. 51 il diametro ant.-post. reale è di 12 mm. mentre radiologicamente risulta di 10,5 mm. Così nel cranio N. 97 è di 11 mm. mentre radiologicamente risulta di 9,5, ecc. Questo fatto è di straordinaria importanza perchè, come vedremo più tardi, accresce notevolmente le cause di errore per la valutazione dei diametri e quindi anche della superficie e del volume sellare col metodo radiografico.

Passando a considerare la superficie sellare vediamo ad es. che nel cranio N. 46 è di mmq. 44, inferiore cioè ai 53 mmq. che costituiscono la superficie sellare del cranio N. 99. Però, siccome il diametro trasverso di quest'ultimo è pari a 12,2 mm. mentre quello del 46 è pari a 18,5 risulta che il volume di quest'ultimo è di ben 814 mmc. e quindi superiore a quello del N. 99. Abbiamo cioè per effetto del diam. trasverso un rapporto completamente inverso fra grandezza di superficie e volume sellare rispetto ai due te-

(1) Abbiamo riportato i dati volumetrici di alcuni individui affetti da d. m. p. p. per dimostrare la fondatezza dell'affermazione (derivata dal risultato dell'esame necroscopico già citato) che non tutti i miopatici presentano un volume sellare inferiore al normale, mentre quasi tutti hanno una superficie ristretta (come ha osservato Steiert).

TABELLA N. 1.

Dati relativi ai quattordici teschi presi in esame

N°. d'ordine	N°. di matricola dei crani	Dati diametrici sellari al rilievo diretto					Dati diametrici sellari al rilievo radiografico					
		ingresso sellare	diametro ant. post.	diametro verticale	diametro trasverso	volume dei calchi in paraffina	ingresso sellare	diametro ant. post.	diametro verticale	diametro trasverso	superficie in mm.² secondo Haas	volume calcolato col metodo radiografico
1	46	mm. 11	mm. 10,5	mm. 8,5	mm. 17	mm.³ 903	mm. 12	mm. 10	mm. 6	mm. 18,5	mm.² 44	mm.³ 814
2	103	» 10,5	» 10	» 6,5	» 12	» 1002	» 11	» 9,5	» 8,5	» 12,5	» 75	» 937
3	20	» 12	» 11,5	» 10	» 15	» 1314	» 12	» 10	» 10	» 16	» 73	» 1168
4	99	» 9,5	» 9	» 8	» 12	» 802	» 9	» 9	» 8	» 12,2	» 53	» 646
5	51	» 11	» 12	» 10	» 14	» 1204	» 11	» 10,5	» 10	» 14,5	» 81	» 1174
6	97	» 11	» 11	» 10	» 16,5	» 1204	» 8,5	» 9,5	» 10	» 17	» 69	» 1173
7	100	» 9	» 10,5	» 10	» 15,5	» 1023	» 8,5	» 10	» 9	» 15,5	» 65	» 1023
8	142	» 9	» 9	» 11	» 16	» —	» 9	» 8	» 9	» 16	» 61	» 976
9	156	» 11	» 9,5	» 9	» 17	» 903	» 9	» 8	» 6,5	» 17	» 44	» 748
10	161	» 8	» 6	» 7,5	» 18	» —	» 8	» 8	» 8,2	» 18	» 58	» 1044
11	93	» 12	» 9	» 7	» 17	» 411	» 12	» 6,5	» 5,5	» 17	» 33	» 561
12	11	» 11	» 11	» 7	» 15	» 1053	» 10	» 10	» 7	» 16	» 58	» 928
13	139	» 9	» 9,5	» 8	» 17	» 842	» 10	» 10	» 7	» 17,2	» 49	» 842
14	47	» 10	» 11	» 8	» 14	» 1154	» 10	» 8,2	» 10	» 15	» 71	» 1065

TABELLA n. 2

Dati relativi a venti casi di viventi normali

N°	Cognome e Nome	Età	Sesso	ingresso sellare	diametro ant post.	diametro verticale	diametro trasverso	superficie in mm.² secondo Haas	volume in mm.³
1	F. Sergio	10	M	» 12	» 9	» 7,5	» 16	» 62	» 812
2	R. Cataldo	12	M	» 10	» 8	» 6,5	» 15	» 41	» 615
3	S. B. Enrico	9	M	» 9	» 8	» 7	» 10,5	» 48	» 504
4	C. Giuseppa	26	F	» 8,5	» 10	» 9	» 19	» 69	» 1410
5	D. O. Annamaria	28	F	» 13	» 11,5	» 9	» 13,5	» 80	» 1080
6	R. Lina	27	F	» 11	» 11	» 10	» 9	» 79	» 711
7	W. Claudia	22	F	» 9,5	» 10	» 8,2	» 14,2	» 64	» 908
8	S. Enrica	19	F	» 10,5	» 10,5	» 8	» 18	» 69	» 1242
9	S. Giuseppa	20	F	» 10	» 10,5	» 7,7	» 15	» 56	» 840
10	Z. Lola	30	F	» 12	» 10,5	» 8	» 15	» 63	» 945
11	Alb. Sante	18	M	» 8,5	» 11	» 7	» 16,5	» 71	» 1171
12	Ang. Antonio	20	M	» 12	» 11	» 9,2	» 17,5	» 70	» 1225
13	B. Luigi	45	M	» 6,5	» 10	» 10,5	» 15,5	» 74	» 1147
14	S. Vincenzo	46	M	» 10,5	» 9	» 7,5	» 16	» 52	» 832
15	An. Mario	23	M	» 10	» 10,5	» 9	» 14	» 73	» 1022
16	G. Ugo	27	M	» 5,5	» 8	» 9	» 19,5	» 64	» 1248
17	P. Armando	22	M	» 11	» 7,5	» 9,5	» 17	» 62	» 1054
18	Sp. Giuseppe	17	M	» 7,5	» 5	» 9	» 22	» 32	» 704
19	G. Armando	31	M	» 16,5	» 10,5	» 8	» 16	» 66	» 1056
20	M. Vincenzo	24	M	» 12,5	» 12	» 9	» 17,5	» 67	» 1172

e a cinque casi viventi affetti da distrofia muscolare progressiva

N°	Cognome e Nome	Età	Sesso	ingresso sellare	diametro ant post.	diametro verticale	diametro trasverso	superficie in mm.² secondo Haas	volume in mm.³
21	B. Armenio	6	M	mm. 10	mm. 8,8	mm. 8,5	mm. 14	mm.² 54	mm.³ 756
22	C. Guglielmo	7	M	» 8	» 7	» 8	» 14	» 56	» 784
23	S. Mario	22	M	» 10,5	» 9	» 9	» 12,2	» 58	» 707
24	P. Sergio	35	M	» 8	» 9	» 10	» 21,5	» 62	» 1333
25	F. Raffaele	25	M	» 10	» 9	» 7,5	» 13	» 53	» 689

schi suddetti. Altro es. si ha nel teschio N. 163 (vedi fig. 3-4-5) la cui superficie sellare è valutata a 75 mmq. cioè notevolmente superiore di quasi il doppio a quella del teschio N. 46 che come abbiamo visto è di mmq. 44. Essendo però il diam. trasverso del cranio N. 163 di mm. 12,5 il volume sellare risulta superiore a quello del N. 46 di appena 123 mmc. Si ha cioè quasi la stessa differenza che esiste fra il volume della sella del N. 99

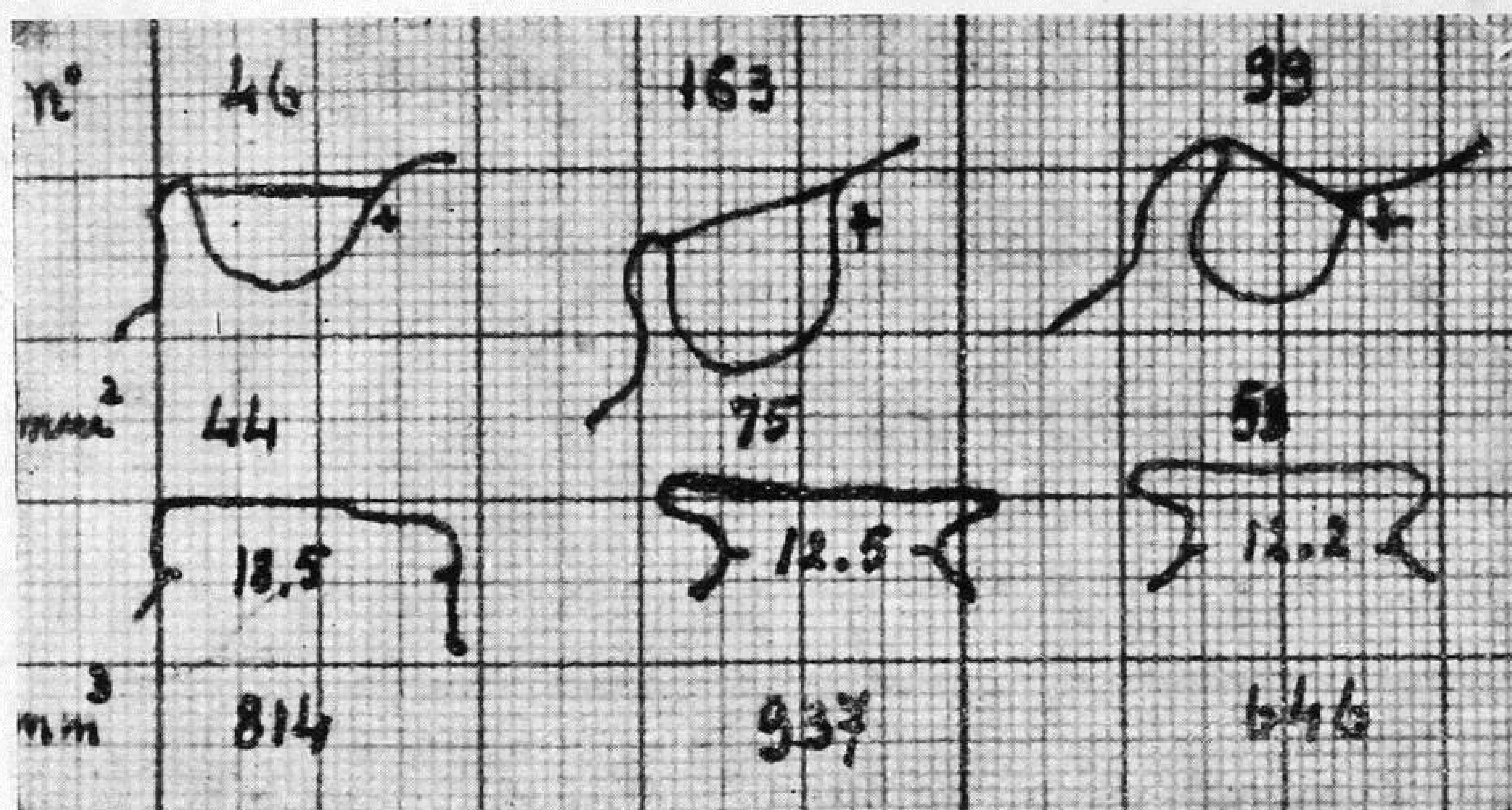


FIG. 3. FIG. 4. FIG. 5.

e quella della sella del N. 46 nonostante la diversità enorme di superficie. Gli esempi di tal genere si possono moltiplicare, come si può constatare dell'esame della prima tabella e delle figure 6-7-8. È facile da queste ottenere la convinzione che, superficie sellare e diam., rilevabili nella sola proiezione latero-laterale, sono insufficienti per valutare la capacità sellare.

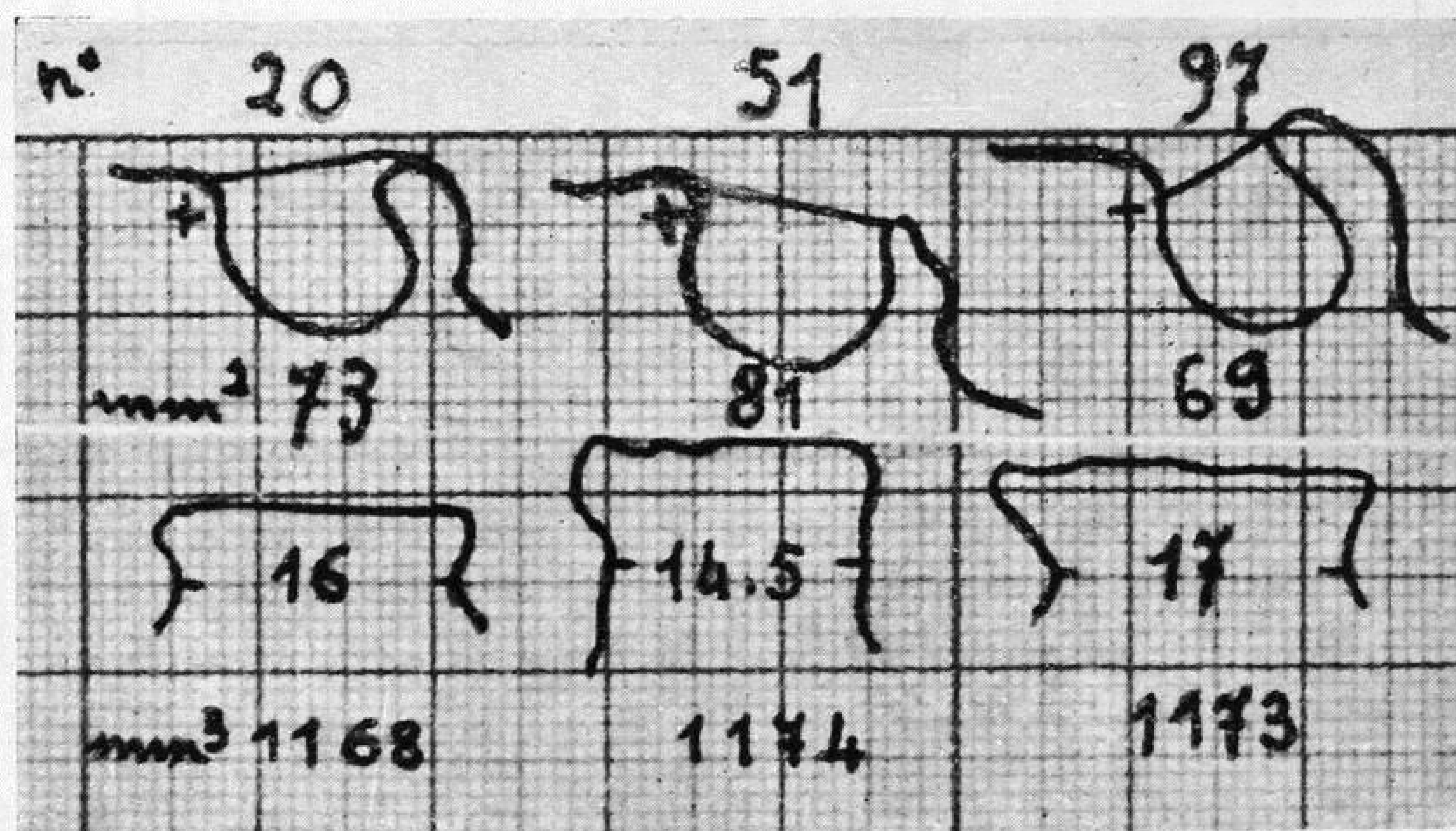


FIG. 6. FIG. 7. FIG. 8.

Resta da dimostrare che il volume sellare, calcolato radiograficamente mediante il prodotto della superficie ottenuta col metodo di Haas per il diam. trasverso dedotto dall'ampiezza della lamina, corrisponde entro determinati limiti alla capacità reale della sella. Questa dimostrazione crediamo di aver raggiunto, almeno per i teschi esaminati, mediante la comparazione fra il volume così calcolato e la misura del volume reale ottenuta mediante il calco di paraffina. Uno sguardo alle due colonne in proposito della I tabella, permette di constatare che il volume reale non corrisponde perfettamente, salvo che in due casi (99 e 139), al volume calcolato. Esiste cioè uno scarto dal

10 al 15 % in più nel volume reale per tutti gli altri casi salvo che per il N. 93 nel quale, probabilmente per difficoltà di misurazione o per difetto di tecnica nella ripresa del calco, si è avuto il volume calcolato superiore a quello reale. Questa diversità di risultati è facilmente spiegabile, non solo perchè non è possibile eliminare tutte le cause di errore, ma soprattutto perchè, come è stato più sopra accennato, il diam. ant.-post. reale (preso dal punto di mezzo della parete anteriore al punto più profondo della faccia anteriore della lamina, a metà della loro altezza) risulta quasi costantemente maggiore del diam. corrispondente rilevato sul radiogramma. E ciò come abbiamo detto, a causa della concavità ant. presente nella lamina quadrilatera.

Ad ogni modo ci basta poter dimostrare che nei pochi teschi studiati le due misure volumetriche seguono un parallelismo molto stretto, parallelismo, che come vedremo, esiste anche tra volumi dei teschi e volumi dei viventi. E questo fatto è tanto più soddisfacente in quanto le misure sono state indipendentemente con i due metodi, fisico e radiologico, dal dott. Fantoni e da noi. Non era possibile aspettarsi una corrispondenza idealmente perfetta per queste due misure, ma, se le raffrontiamo con quelle corrispondenti della superficie sellare dedotta col metodo di Haas, possiamo facilmente concludere che il metodo proposto rappresenta un notevole perfezionamento sulla via della misura della capacità sellare.



Fig. 9.

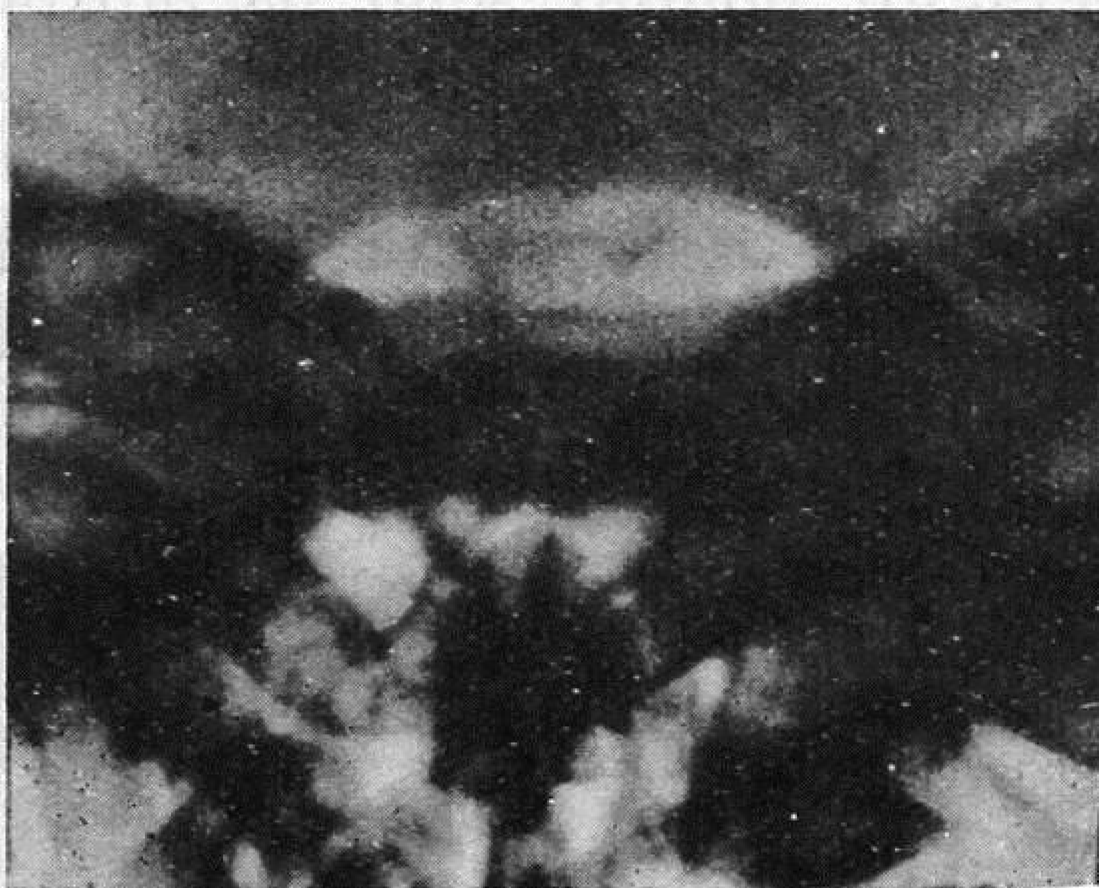


Fig. 10.

Nei viventi dobbiamo prendere in considerazione, comparativamente fra loro, alcune donne ed alcuni uomini. Nell'uno e nell'altro sesso infatti, abbiamo dei casi nei quali, il diametro trasverso dedotto dalla grandezza della lamina quadrilatera giuoca una grande importanza per la determinazione del volume sellare calcolato radiograficamente; volume che, come si è visto nell'esame dei teschi, corrisponde entro un certo limite al volume sellare anatomico. Anche quando le superfici sembrano molto lontane nei rispettivi valori. Tipico a tale riguardo fra le donne è il caso N. 6 (v. fig. 9 e 10) nel quale i diam. antero-posteriori e vert. della sella in proiezione laterale risultarono rispettivamente di 11 e 10 mm. e la superficie di Haas di 79 mmq. Questi valori sono sensibilmente superiori a quelli del caso N. 4 la quale in ant.-post. presenta un'ampiezza di 10 mm. in vert. di 9 mm. con superficie di 69 mmq. Ma il diam. trav. nel caso N. 6 risultò di 9 mm., nel N. 4 di 19 mm. Per cui mentre nella prima il volume totale è di 711 mmc. nella seconda è di 1410 mmc. Fra queste due giova ricordare una terza donna, la quale, ha sempre diam. sellari inferiori al N. 6. Questa è il N. 7 che pre-

senta di ant.-post. 10, vert. 8,2; superf. 64 mmq. Adunque, secondo questi dati, rilevati dalla semplice proiezione laterale, la sella di questa donna avrebbe dovuto esser giudicata inferiore a quella del caso N. 6. Ma essendo il diam. trasverso di 14,2 mm. il volume totale risulta di 908 mmc. cioè fra l'uno e l'altro dei due precedenti (vedi fig. 11-12-13).

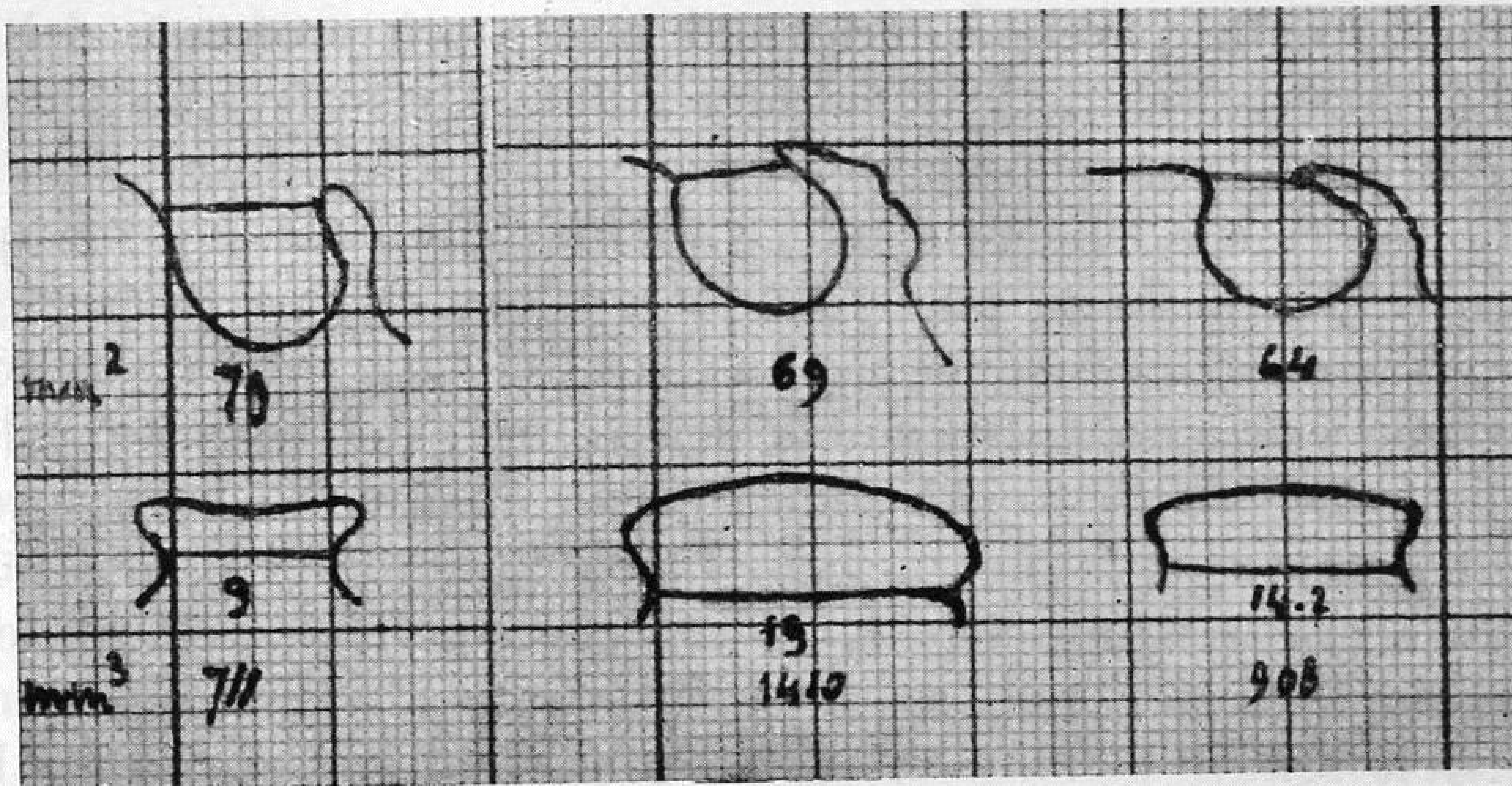


FIG. 11. FIG. 12. FIG. 13.

Fra gli uomini sono da raffrontare il caso N. 23 (fig. 14 e 15) ed il caso N. 24.

Nel primo la sella in lat.-lat. ha presentato i seguenti valori: diam. ant.-post. 9 mm., vert. mm. 9, superf. 58 mmq. Il secondo rispettivamente 9, 10 mm. e 62 mmq. Però il diam. trasverso nel primo è di 12,2 mm. per cui il volume totale ci indica la presenza di una sella piccola di 707 mmc.

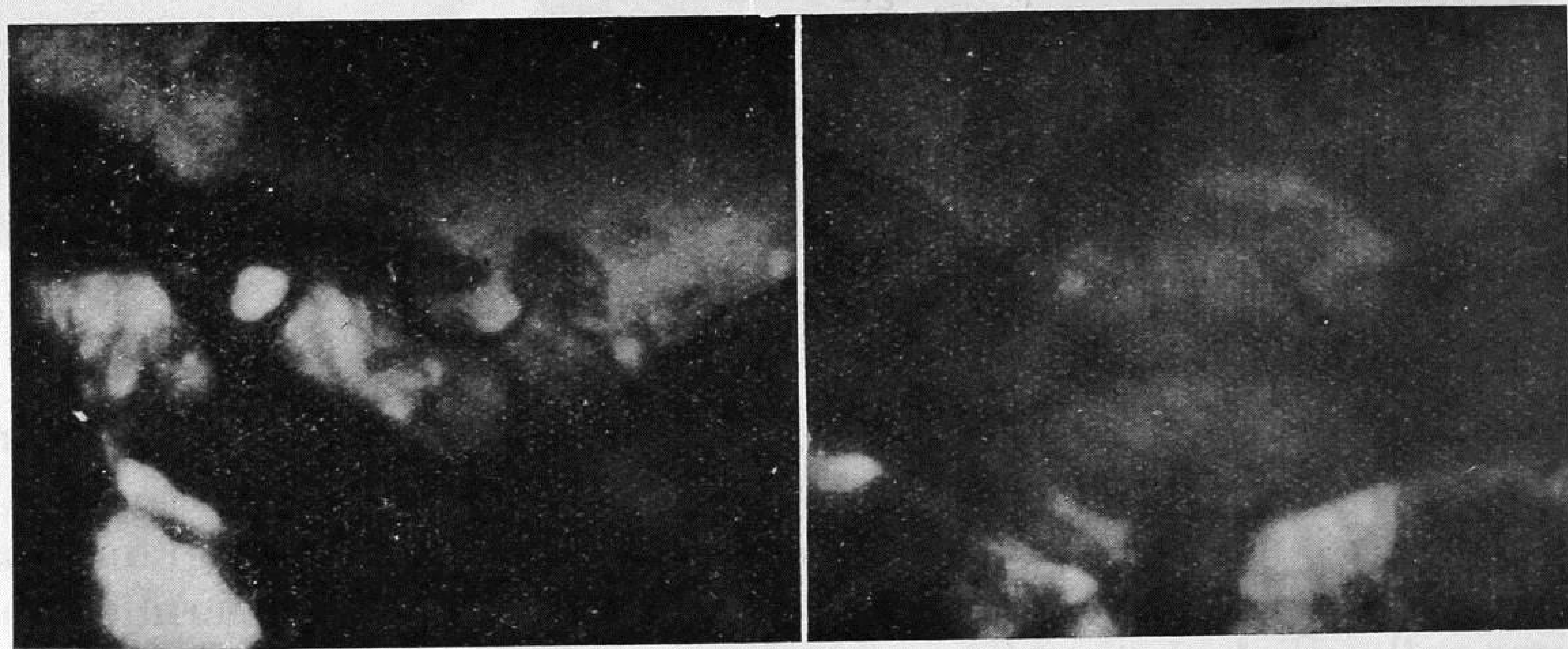


FIG. 14. FIG. 15.

Il diametro trasverso del secondo è di 21,5 mm. per cui con una superficie quasi uguale (62 mmq.) il volume totale sale a 1333 mmc.

Una superficie ancor maggiore del precedente presenta in laterale il caso N. 11 (mmq. 71) (fig. 19-20); in questo caso il diam. ant.-post. risultò di 11 mm., il verticale di 7 mm. Ma essendo il diam. trasverso di 16,5 mm. il volume risulta di 1171 mmc. Nonostante che le superfici in tutti i tre ultimi casi siano molto vicine (58-62-71) il volume del N. 11 che ha il massimo di superficie risulta interposto tra quello degli altri due casi (vedi fig. 16-17-18).

Un altro caso caratteristico è il N. 16 il quale con 8 e 9 rispettivamente

di diam. ant.-post. e verticale ed una superficie di 64 mmq., che dovrebbero indicarci la presenza di una sella piccola per un uomo di 27 anni, raggiunge in definitiva il volume normale di 1248 mmc. per la presenza di un diam. trasverso di 19,5 mm. E quella del bambino N. 3 che con un diametro antero-posteriore di 8 mm., verticale di 7 mm. ed una superficie di 48 mmq. (che a prima vista sembrerebbe superiore a quanto non comporti la sua età),

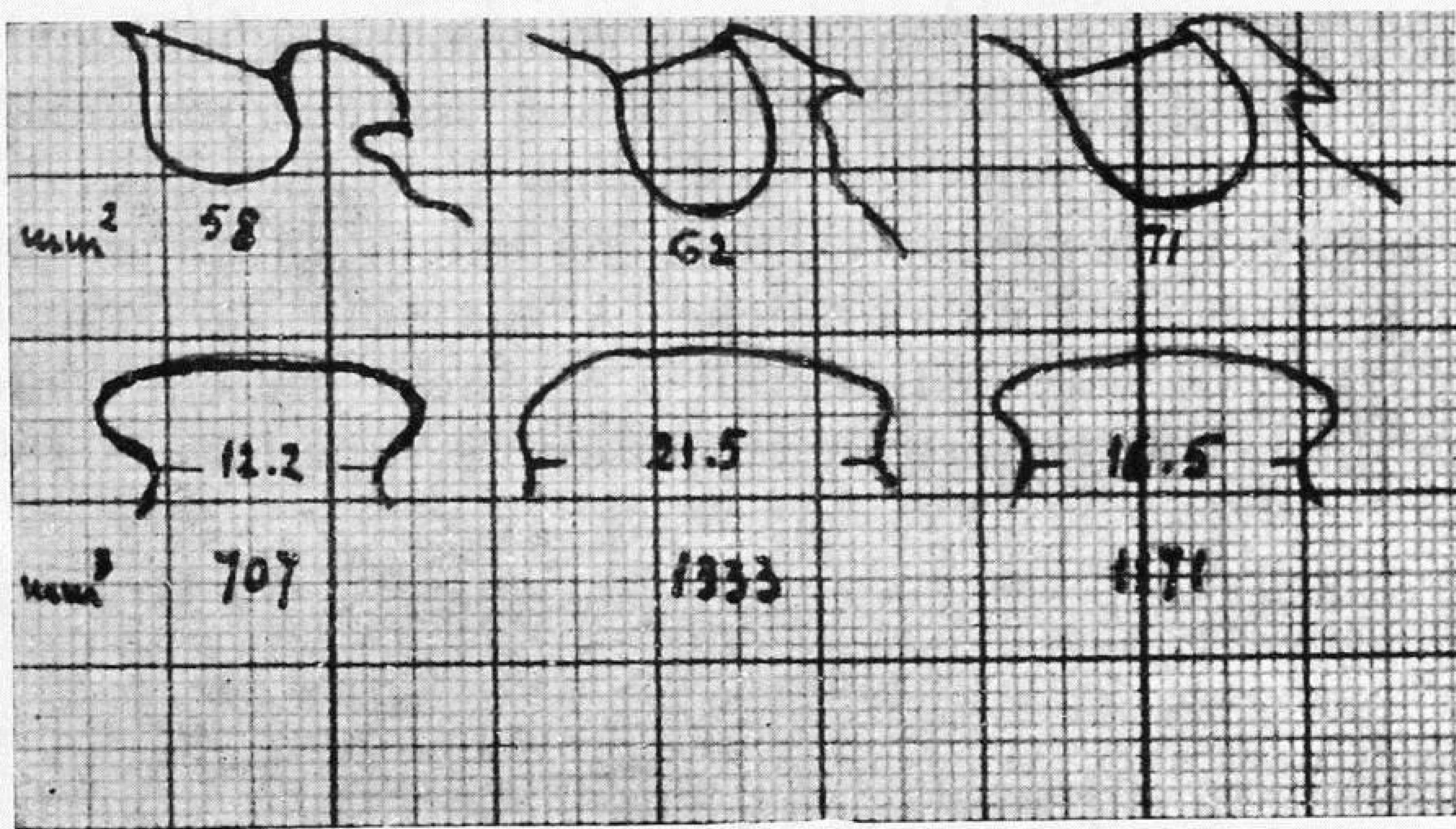


FIG. 16. FIG. 17. FIG. 18.

raggiunge un volume normale di 504 mmc. per la presenza di un diametro trasverso di 10,5 mm. Quest'ultimo bambino di 9 anni infatti è ancora da mettere in relazione col N. 14, uomo di 46 anni, il quale presenta un diam. ant.-post. di 9 mm. e verticale di 7,5 ed una superficie di 52 mmq. di poco superiore quindi a quella del caso N. 3 (48 mmq). Ma il diametro trasverso

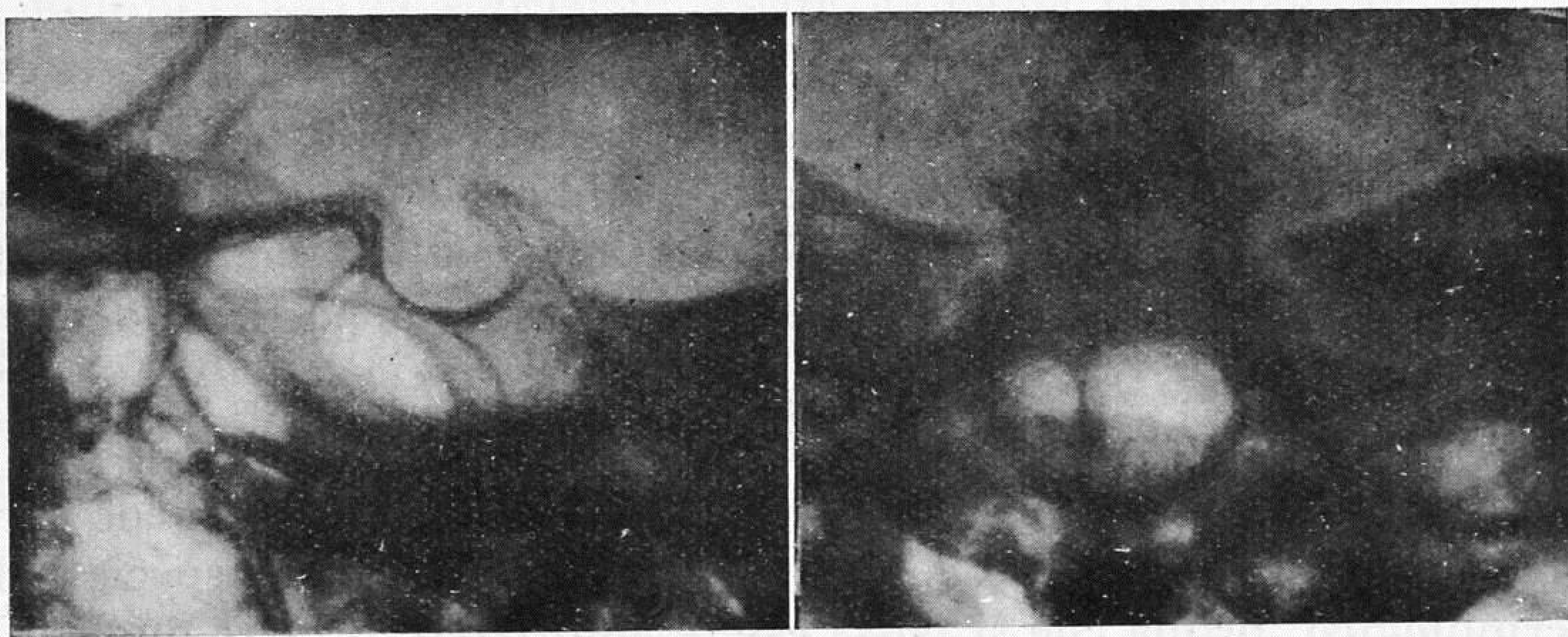


FIG. 19. FIG. 20.

risulta di 16 mm. nel N. 14 per cui il volume sale ad 832 mmc. con uno scarto di circa 330 sul precedente (v. fig. 21-22-23). Così gli esempi potrebbero esser moltiplicati e tutti dimostrerebbero che, come abbiamo visto anche per i teschi, senza un'esatta valutazione del diam. trasv., un giudizio sull'ampiezza sellare può portare ad errori anche grossolani.

Se poi confrontiamo i vari volumi dei 25 casi descritti vediamo che in rapporto all'età ed al sesso possiamo avere delle variazioni ma nei diversi gruppi le differenze volumetriche sono in generale meno ampie di quanto non si potrebbe pensare dalla valutazione della sola superficie laterale. In

altre parole, nei casi esaminati si può affermare che spesso la larghezza della lamina quadrilatera compensa le differenze che si osservano valutando la superficie sellare. Lasciando da parte infatti gli individui affetti da distrofia muscolare progressiva vediamo che negli adulti d'ambo i sessi osservati, il volume varia dagli 800 ai 1250 mmc. e nei bambini dai 500 agli 800 mmc. con qualche piccolo scarto nei casi a limite di normalità (1).

Questi i risultati raggiunti. È da notare però che anche il metodo suddetto, che pure ha dato dei valori i quali si avvicinano molto ai controlli forniti dai calchi, non si può considerare di una esattezza matematica. La cavità sellare non è quasi mai a superfici regolari ma presenta spesso delle incavature che se possono essere bene apprezzabili nei calchi ed all'esame diretto, non appaiono nelle proiezioni radiografiche. A sua volta la lamina quadrilatera presenta a volte delle superfici laterali a sguincio per cui radiograficamente ci appare un diametro trasverso che può essere superiore al reale. Così dob-

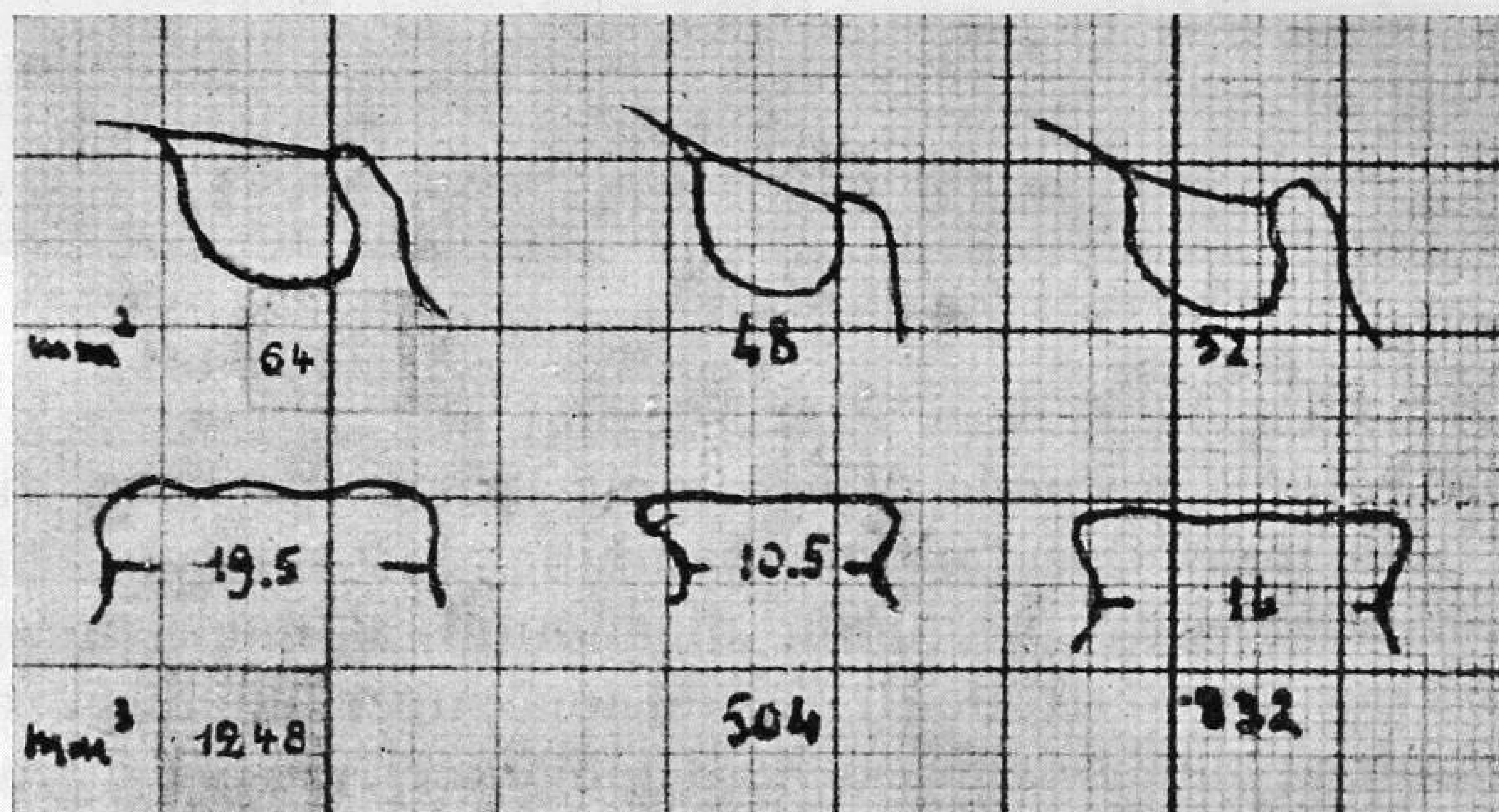


Fig. 21. Fig. 22. Fig. 23.

biamo rilevare che non in tutti i casi è possibile applicare il metodo. L'apprezzamento del diametro trasverso diventerebbe del tutto arbitrario se si volesse estendere anche ai casi con anomalie di struttura del contorno sellare e cioè, esistenza di ponti tra apofisi clinoidee ant. o post., saldamenti, ecc.

Conclusioni.

L'argomento che abbiamo cercato di mettere a fuoco, richiede certamente un lavoro molto più lungo e controlli molto più numerosi, specie nel campo endocrinologico, prima che si possa essere autorizzati a trarre qualche conclusione. A noi basta però di aver potuto dimostrare:

1) che è possibile con i mezzi attuali di tecnica ottenere la misura del diam. trasv. della lamina quadrilatera;

2) che questo diam. può essere utile ai fini di raggiungere una mi-

(1) Tenendo presente la discordanza (più sopra dimostrata) fra misura della superficie sellare in laterale e misura del volume sellare, nei diversi casi, occorrerà prontamente ricontrollare la fondatezza di alcune affermazioni che, a tutt'oggi, sono universalmente accettate. Si dice infatti che la sella risulta ai raggi X rimpiccolita oltre che nella d. m. p. p. (cosa non sempre vera — come abbiamo visto —) anche nella lipodistrofia e nel nanismo armonico; invece spiccatamente ingrandita nell'idrocefalo, nel cretinismo nell'atireosi, nello struma, nel cranio a torre, nella distrofia adiposo-genitale. Ecco quindi aperta una nuova via per utili ricerche.

sura volumetrica della sella turcica come dimostrano i controlli ottenuti con calchi di paraffina su teste ossee secche;

3) che spesso, almeno per i pochi casi esaminati, il diam. trasv. della lamina tende a compensare nei normali gli altri due diametri antero-posteriore e verticale della sella turcica, quando questi si scostano molto dalle medie già poste in evidenza dai precedenti AA. Per cui nel complesso la misura volumetrica sellare così ottenuta sembrerebbe a prima vista avere meno scarti, di quanto non sia stato osservato dal semplice calcolo dei diametri o della superficie laterale della sella stessa;

4) i dati volumetrici radiologici ottenuti dall'esame dei 12 teschi studiati concordano con grande approssimazione con quelli ottenuti nel vivente: e a lor volta, con uno scarto dal 10 al 15 %, corrispondono grossolanamente alla valutazione della capacità reale della sella. Si può pertanto arguire che anche nel vivente si possa giungere in avvenire ad una pratica valutazione della capacità sellare stessa;

5) ad ogni modo, la misura proposta da Haas (correntemente applicata in Germania per la valutazione della superficie sellare) e la misura diametrica, non possono esser messe in rapporto diretto nè con la valutazione del volume sellare proposta nè con quella della capacità sellare anatomica da noi rilevata nelle 12 teste ossee secche esaminate;

6) percui, qualora i presenti risultati siano controllati da esami e da studi successivi il metodo proposto dovrebbe risultare un effettivo perfezionamento sulla via della misura della capacità sellare nel vivente.

RIASSUNTO.

Gli AA. propongono di misurare radiograficamente il volume della sella turcica moltiplicando la superficie sellare, ottenuta in proiezione latero-laterale, per il diametro orizzontale della lamina quadrilatera, ottenuta in sagittale, con incidenza particolare.

La superficie in laterale va calcolata con il metodo di Haas; il diametro trasverso (laminare) alla base della lamina stessa, nel suo punto più ristretto. I radiogrammi devono essere eseguiti a 2 m. di distanza focale.

I dati volumetrici così ottenuti hanno corrisposto, nei teschi — con uno scarto dal 10 al 15 % — alla capacità reale della sella, controllata mediante corrispettivi calchi in paraffina.

BIBLIOGRAFIA.

Busi e Balli. Bollettino Soc. Med.-Chir. di Modena, 1910-11.
Balli. *Morfologia della sella turcica.* Dondi, ed., 1919.
Haas. Fortschr. a. d. geb. Röntg., vol. 33, 1925.
Id. Ibid., vol. 36, 1927.
Hartmann. *La radiographie en Ophtalmologie.* Atlas Clinique.
Köler. *Limite del normale, ecc.* Sperling e Kupfer, ed., 1932.
Laschi. Radiol. Med., fasc. 8, 1928.
Steiert. Fortschr. a. d. geb. Röntg., vol. 38.
Ponzio. *Tecnica Radiologica.* Utet ed., 1930.
Valdini. Radiol. Med., fasc. 11, 1928.
Worms Bretton. Journ. Radiol. et Electrol., 1929.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
Direttore: Prof. A. GASBARRINI.

I corpi aromatici nelle nefropatie.

Dott. LUCIANO SUPINO, docente di anatomia e istologia patologica.

Il merito di essersi occupato per primo di questo importante problema e di avervi portato un contributo fondamentale spetta indubbiamente al Becher (1924). Dopo di lui moltissimi altri autori, Koch (1925), Lemesic e Joanovic (1927), Lintzer e Doeneke, e tra gli italiani Aiazzi Mancini (1927), Cipriani e Ferrero (1927), Montaguti (1927), Volterra (1926-1928), Cabrini (1926-1931), Casanova (1933), Supino (1937) per non citarne che alcuni, si sono occupati a lungo dell'argomento. Dopo questi lavori, che hanno introdotto la ricerca dei corpi aromatici nella diagnostica renale e specie nello studio della insufficienza, detti corpi sono venuti assumendo una importanza sempre maggiore, via via che si moltiplicavano le osservazioni e le ricerche degli studiosi di tutti i paesi. E l'attenzione particolare di cui sono stati oggetto non è inferiore alla loro importanza.

Al comportamento delle sostanze aromatiche nelle varie nefropatie bisogna infatti riconoscere un valore tutt'altro che trascurabile, e la capacità di dare un responso che molte volte integra quello ottenuto con altri mezzi dal laboratorio, in modo da renderlo nel suo insieme più concorde ai dati clinici, e più utile nella sua applicazione al letto dell'ammalato. Questo valore proviene dal fatto che le sostanze aromatiche hanno una importanza reale, anche se non esclusiva, come voleva il Becher — il quale ha definito essere il coma uremico « un coma aromatico, come quello diabetico un coma diacetico » — nel determinismo delle manifestazioni uremiche genuine, a differenza di molti altri corpi, che volta a volta sono stati considerati come responsabili della sintomatologia uremica — (urea - sali di potassio - creatina - creatinina) e sul cui modo di comportarsi si è creduto trovare un criterio abbastanza sicuro per emettere un giudizio diagnostico e prognostico.

Di tutte le sostanze sopra ricordate, l'urea è quella che ha avuto la maggiore considerazione. Come rappresentante terminale dei prodotti del metabolismo delle sostanze proteiche, l'urea, o più esattamente il valore che essa assume nel sangue, è stato per lungo tempo, ed è anche tutt'ora, preso come criterio principale per seguire l'evoluzione di una lesione renale.

Ma in un tempo successivo, con l'estendersi ed il moltiplicarsi delle osservazioni e degli studi, esso si è rivelato non del tutto esente da incertezze e talora anche da errori, pur mantenendo sempre una notevole importanza. Il tasso ematico dell'urea infatti non dipende esclusivamente dalla funzionalità renale: sono ben conosciute attualmente iperazotemie da cause extrarenali, quali ad esempio, per non citarne che una sola, quelle che si riscontrano in alcune encefalopatie e specie negli individui affetti da Parkin-

sonismo, e che sono state bene illustrate dallo Jedbowscki (1935). Ma a parte questo e il fatto che la sua tossicità è scarsissima, l'urea nel sangue può non aumentare parallelamente all'aggravarsi della insufficienza dell'emuntorio renale e della sintomatologia clinica: anzi non è infrequente assistere, nelle fasi terminali della uremia, ad un suo abbassamento; il che potrebbe far credere ad un miglioramento o ad un ristabilirsi della funzionalità del rene, mentre il peggioramento notevole della sintomatologia clinica e il più rapido tracollo del paziente dimostrano la fallacia di questo segno. Il comportamento dell'urea è talvolta infido e non può sempre illuminarci completamente sul decorso e quindi sulla prognosi di una lesione che colpisca la funzionalità del rene.

Per questo motivo vari AA. si sono messi alla ricerca di altre sostanze, il cui comportamento presentasse un variare molto più limitato e un parallelismo più evidente con la sintomatologia clinica e tra tutti i corpi, quelli aromatici parvero meglio rispondere allo scopo. È degno infatti di essere ricordato che questi corpi sono forniti, quantunque non egualmente, di notevoli proprietà tossiche, perchè essi sono di danno non soltanto all'organismo considerato nel suo insieme, ma anche per il rene in particolare (Becher). Orbene questo dato non è del tutto privo di importanza, essendo evidente il cerchio vizioso che ne deriva: le sostanze aromatiche contribuiscono ad aggravare la lesione renale che è il primum movens della loro ritenzione. A conferma dell'azione tossica si può riferire il risultato di talune ricerche sperimentali, dovute al Becher e collaboratori: la somministrazione per clisma di una miscela di aminoacidi contenenti gruppi aromatici, in individui colpiti da insufficienza renale, ha provocato un sensibile peggioramento di tutta la sintomatologia clinica; mentre somministrazioni di urea non ebbero alcun effetto sullo stato generale, quantunque il tasso di detta sostanza nel sangue subisse notevoli aumenti.

Da quanto abbiamo brevemente esposto scaturisce dunque il valore clinico dello studio delle sostanze aromatiche nelle lesioni renali. Bisogna però tener presente, specialmente in riguardo al lato prognostico, che tanto interesse assume per il medico accorto, che non è tanto la cifra in sè ad aver valore, potendo trovarsi di fronte ad una lesione temporanea, suscettibile di regredire e quindi di una restitutio ad integrum della funzionalità, quanto il modo di comportarsi delle cifre in determinazioni successive o in altre parole il decorso della « curva » aromatica, che da quasi tutti gli AA. è ritenuta come una delle spie più sicure e sensibili dell'evoluzione della lesione renale (Supino).

Interessanti al proposito sono i casi riferiti dal Volterra e dall'Ajazzi-Mancini, in cui si trattava di nefropatie acutissime da sublimato, con valori elevatissimi dei corpi aromatici e dell'urea, ma in entrambi i casi l'abbassarsi progressivo di detta curva ha permesso di formulare prognosi non infausta, quando ancora tutti gli altri dati ematochimici erano assai elevati e facevano pensare piuttosto a un esito infausto non molto lontano.

*
* *

Stando così le cose, si capisce facilmente l'interesse dedicato da molti studiosi e ricercatori al problema della genesi, delle proprietà e del metabolismo dei corpi aromatici.

Questi corpi si formano negli ultimi tratti del tubo digerente, per azione della flora batterica presente nell'intestino su quelle sostanze proteiche che

contengono nella loro molecola aminoacidi a nucleo aromatico, quali fenilalanina, tirosina, triptofano.

A sostegno di questa ipotesi stanno le ricerche e le conclusioni tratte concordemente dagli AA. che si sono dedicati allo studio delle intossicazioni e putrefazioni di origine intestinale (Cantelli); e il fatto che normalmente il tipo di alimentazione ha notevole importanza sul contenuto percentuale dei corpi aromatici nella orina esistendo un certo parallelismo tra essi e regime alimentare, come risulta anche dalle ricerche di Underhill e Simpson.

L'azione della flora batterica, in realtà molto complessa, si svolge attraverso meccanismi di riduzione, ossidazione, desaminazione, decarbossilazione; così della fenilalanina per perdita di CO_2 si può avere la feniletilamina; dalla tirosina, attraverso l'acido fenilacetico, il paracresolo e poi il fenolo; dal triptofano attraverso l'acido indolacetico, l'indolo e lo scatolo. Oltre che dal triptofano, questi ultimi due composti possono trarre origine da gruppi pirrolici (Grigaut); infatti la presenza nel colon di emoglobina è seguita rapidamente da una abbondante produzione di indolo, come è facile osservare nelle emorragie intestinali. In talune condizioni, quali si verificano in gravi alterazioni patologiche dell'organismo, alla modalità di formazione dianzi descritta, che è la principale, se ne può aggiungere un'altra. Si tratterebbe, di una produzione da esagerata disintegrazione proteica, come si verifica nelle polmoniti, pleuriti, gangrene, anemie e leucemie. Taluni AA (Blumenthal, Labbé, Vitry) hanno sostenuto che anche normalmente certi corpi aromatici (indacano) traggono origine dal ricambio intermediario delle sostanze proteiche, e che anzi sono proporzionali alla quantità di proteine metabolizzate; ma le loro affermazioni sono state contraddette dalle ricerche di Gautier, Hervieux, Senator. Si può dunque concludere che se non è del tutto impossibile in circostanze particolari, una genesi extraintestinale dei corpi aromatici, questa però è eccezionale; e che in condizioni normali solamente l'origine intestinale e batterica merita di essere presa in considerazione.

***

La tossicità di queste sostanze è stata studiata in molti lavori. L'indolo per iniezione sottocutanea o endovenosa è capace di provocare una intossicazione acuta mortale: Metchnikoff ha fissato a gr. 0,0125 la dose minima mortale per il topo e a gr. 0,02 per la cavia. Per via boccale la tossicità è minore e uguale a gr. 0,38 per 100 grammi in peso, secondo le ricerche di Dratchinsky nel laboratorio di Metchnikoff. Esso provoca anche gravi modificazioni ematiche, come hanno dimostrato recentemente De Gaetani e Consoli. L'indolo formato nell'intestino e penetrato in circolo viene ossidato nell'organismo in indossile e solfo o glicoconiugato, in modo da diminuire la tossicità. Un processo simile sembra avvenire per le sostanze fenoliche prodotte nell'intestino, fenoli e cresoli, che vengono eliminati per le urine sotto forma di fenolsolfati e cresolsolfati. Ma pur attenuandone la tossicità, la solfo o la glicoconiugazione di queste sostanze non la riducono che in una maniera imperfetta. Metchnikoff, iniettando indossilsolfato di potassio sotto la pelle del topo trovò ancora una tossicità per gr. 0,0625 per 100 grammi di animale: subito dopo l'iniezione, i topi accusavano movimenti convulsivi del diaframma, seguiti da convulsioni generalizzate; la morte subentrava entro 10-20 minuti. Egli fissò che la dose minima mortale per iniezione intraperitoneale nella cavia era di gr. 0,125. Qui apparivano dapprima movi-

menti spasmodici degli arti posteriori, poi delle convulsioni; la morte sopravveniva entro mezz'ora dalla iniezione. Il fenolsolfato di K e il paracresilsolfato di K si mostrarono dotati, secondo il medesimo A., di potere tossico analogo; la dose minima mortale per il topo è di gr. 0,05 per il paracresilsolfato e di gr. 0,07 per il fenolsolfato. Metchnikoff conclude, dalle sue esperienze, che l'indossilsolfato di K, il paracresolsolfato e il fenolsolfato di K sono ancora dotati di tossicità reale, che egli stima essere uguale alla quinta parte circa di quella dei corpi originali.

Accanto a questa intossicazione acuta o subacuta da corpi aromatici, conviene studiare gli effetti di una intossicazione lenta. Contrariamente alle opinioni di taluni AA. non vi è assuefazione a questi veleni; piuttosto una sensibilizzazione dell'organismo alle dosi ripetute. Questo è stato osservato da Heitz-Boyer e Grigaut a più riprese con l'indolo nei cani. La dose quotidiana di 2 grammi facilmente sopportata i primi giorni, produceva rapidamente in seguito una cachessia progressiva con diarrea, albuminuria, ematuria: la morte sopravveniva generalmente prima di un mese. Queste esperienze vengono a corroborare quelle già antiche di Nencki, il quale, non osservando alcun fenomeno tossico con la somministrazione per os di un grammo d'indolo al cane, lo vide soccombere in seguito alla somministrazione di 2 gr. in 24 ore. Nelle esperienze di Ertner, i conigli, che ricevevano quotidianamente gr. 0,01 di indolo sotto la pelle, morivano in 13-22 giorni, dopo aver perduto dal 21 al 37 % del loro peso: l'autopsia rivelava congestione e degenerazione del fegato. Anche assorbiti a deboli dosi, purchè ripetute, a lungo andare i corpi aromatici si mostrano tossici. Facendo ingerire a dei conigli piccole quantità di fenolo incapaci di provocare accidenti acuti, Metchnikoff potè facilmente produrre delle sclerosi viscerali, come pure Dratchinsky nelle scimmie. Partendo da questi dati, Metchnikoff considera l'indolo, il paracresolo e il fenolo prodottisi nell'intestino, capaci di produrre gravi lesioni agli organi più importanti (arterie, reni, fegato); li riconosce come fattori importanti di sclerosi ed anzi li rende, almeno in parte, responsabili del fenomeno dell'invecchiamento.

Dalla sorgente intestinale, una parte di questi corpi viene eliminata con le feci; una parte invece viene assorbita e passa in circolo. Essendo però gran parte di queste sostanze fornite di notevoli proprietà tossiche, come sopra abbiamo visto, l'organismo cerca di liberarsene per mezzo delle cosidette sintesi svelenatrici o protettive, che hanno lo scopo di ridurre o abolire la tossicità e di favorirne l'eliminazione. Queste sintesi (unione con radicali solforici o glicuronici, salificazione ulteriore sotto forma di sali di potassio) avvengono non solamente nel fegato, come un tempo si credeva, ma nei tessuti in genere e quindi anche nel rene, cui però spetta essenzialmente il compito della eliminazione. Si capisce quindi che se tale organo è alterato, l'eliminazione non può essere più possibile: e allora si ha ritenzione.

*
* *

La determinazione globale dei corpi aromatici nell'organismo è assai facile per mezzo della reazione *xantoproteica*, introdotta e così chiamata per la prima volta da Becher, e che notevole importanza ha assunto nello studio delle nefropatie. L'essenza della reazione consiste nel trattare il siero di sangue con acido nitrico a caldo, e nell'alcalinizzare poi fortemente.

Il momento essenziale è la nitrazione, ossia l'introduzione nell'anello

aromatico di gruppi NO_2, con il che si ottengono dei nitrocomposti colorati in giallo.

Non si conosce ancora bene il meccanismo della nitrazione, ma essa probabilmente avviene in quanto l'acido nitrico viene prima ridotto ad acido nitroso (Becher); se infatti si impedisce questa riduzione, o meglio si sottrae l'acido nitroso mano a mano che si forma, la nitrazione non avviene più.

Parrebbe inoltre che l'acido nitroso entri in legame per mezzo delle sue valenze interne, ammesso che si debba accettare per l'acido nitroso la formula proposta dal von Baëyr H-N<(O|O) (Angeli).

La alcalinizzazione con idrato sodico ha lo scopo di aumentare il colore giallo, in quanto che il nitrocomposto viene ad assumere secondo Hantzsch una forma di struttura chinonica.

La tecnica è molto semplice: il siero è dealbuminizzato mediante un volume uguale di acido tricloracetico 20 %; a 2 cc. di filtrato si aggiunge 0,5 cc. di HNO_3; si riscalda a bagnomaria per 45 secondi (Casanova), si aggiunge finalmente 1,5 cc. di NaOH 33 % e si confronta la tinta ottenuta nel colorimetro di Autenrieth con una soluzione di Bicromato di K 0,03874 % sottraendo la cifra letta da 100. In tal modo si ricava una cifra convenzionale esprimente la concentrazione dei corpi aromatici; nel normale si hanno cifre tra 15 e 25. I corpi che danno la reazione xantoproteica sono numerosi, e possono distinguersi in due grandi categorie, a seconda della loro solubilità nell'etere: corpi etero-insolubili e corpi etero-solubili. Tra i primi vanno ricordati alcuni aminoacidi aromatici e derivati, tirosina, triptofano, acido ossifenillattico, acido ossifenilpropionico; tra i secondi fenoli, difenoli, cresoli, e taluni derivati indossilici. La tirosina non reagisce a freddo, ma a caldo dà debole tinta gialla; il triptofano reagisce a freddo; la fenilalanina praticamente non si considera, perchè dà la reazione solamente quando si trova in quantità assai forti, come generalmente non si verifica mai nel sangue umano; l'indacano pure dà reazione, anche a freddo. Oltre a queste sostanze, bisogna ricordare quelle che appartengono alla frazione eterosolubile: infatti l'estrazione eterea abbassa anche nel sangue normale, il valore della reazione xantoproteica. Ma ai composti sopra ricordati, che sono i più noti, bisogna probabilmente aggiungere altri non bene conosciuti, quali i cromogeni urinari (uroroseina, acido indolaceturico), altri cromogeni dei gruppi indossilsolforico e indossilglicuronico, sostanze a nucleo pirrolico ed imidazolico; punto questo che nonostante la sua importanza, per le notevoli proprietà biologiche e tossiche di cui sono fornite queste sostanze (Volterra), non risulta essere stato indagato abbastanza.

Questi corpi, presenti normalmente in piccole quantità, si trovano aumentati quando il rene, cui spetta in modo quasi esclusivo il compito della eliminazione non funziona regolarmente, permettendo la ritenzione e l'accumulo non solo nel sangue, ma anche nei tessuti.

Di qui scaturisce l'importanza dello studio del loro comportamento e la possibilità di applicarlo alla diagnostica della funzione renale. Nè viene diminuito il loro valore dal fatto che si può trovare un aumento di dette sostanze in malattie in cui i reni non sono compromessi e funzionano normalmente, come, ad esempio, nel periodo risolutivo della polmonite, in certe forme di epatite, nei vasti processi suppurativi o meglio gangrenosi (Vol-

terra, Casanova); tali malattie sono infatti ben definite ed eliminabili facilmente dal lato clinico.

Molto si è scritto sulla RX e sul suo comportamento nei nefropazienti dopo i lavori fondamentali sopra accennati, anche da parte di AA. italiani (Casanova, Scaglioni, Volterra, Muggia, Cipriani e Ferrero, Supino). Tutti arrivano a delle conclusioni concordi, purchè si distinguano nettamente le lesioni acute del rene, quali sarebbero le glomerulonefriti acute diffuse, da quelle subcroniche o nettamente croniche.

Nel primo caso la RX si mantiene generalmente bassa, o assai poco superiore alla norma, a meno che non si tratti di una anuria completa, cioè di una totale soppressione della funzione del rene, indipendentemente dai valori anche elevati che possono assumere l'urea o le altre scorie azotate.

Nel secondo invece il valore della RX è generalmente elevato, quando la funzione renale sia fortemente lesa, e raggiunge le cifre più alte all'avvicinarsi delle manifestazioni uremiche, e specialmente quando queste sono già conclamate. Però tale reazione presenta un inconveniente, se non dal lato pratico, certo da quello teorico, e questo inconveniente è dato dal fatto che la reazione xantoproteica è una reazione globale, rivela cioè tutti i corpi contenenti un gruppo aromatico, per lo meno a tipo benzolico ed indolico. Non dà quindi la possibilità di studiare isolatamente le singole sostanze aromatiche; nè dà modo di conoscere quali siano le quantità che realmente si trovano nel sangue.

Le unità infatti con cui si valuta l'intensità della reazione sono affatto convenzionali e senza corrispondenza con un reale contenuto percentuale.

Per questa ragione nel presente lavoro si è cercato di studiare separatamente alcune delle sostanze che con maggiore probabilità entrano nel determinismo della RX, cioè sostanze a nucleo *fenolico* e sostanze a nucleo *indolico;* il loro modo di comportarsi nelle nefropatie; gli eventuali rapporti tra i vari dati ematochimici, e particolarmente con l'urea e l'importanza da assegnarsi ad ognuno di essi.

Corpi fenolici. — Iniziato dalle ricerche di Theis e Benedict nel 1918, Pelkan 1922, Rakestraw 1923, Theis e Benedict 1924, Waldorp, Falsia, Marenzi 1924-1926, lo studio clinico dei fenoli, o per parlare con più esattezza, dei corpi fenolici nel sangue, ha richiamato l'attenzione nel campo delle nefropatie dopo che i lavori di Becher e collaboratori, Täglich, Lintzer, Doënecke ebbero prospettata l'importanza pratica e dottrinale che ad essi spetta nel campo delle nefropatie e specialmente della uremia vera.

In realtà le indagini sperimentali hanno messo in rilievo come varie altre malattie, affezioni epatiche, occlusioni intestinali, anemia perniciosa, malattie infettive, possano dare aumento dei corpi fenolici nel sangue; ma questo aumento raggiunge la massima frequenza ed evidenza nelle lesioni renali, specie quelle accompagnate da grave insufficenza.

Questo fatto ha un interesse oltre che clinico, anche patogenetico, come antecedentemente abbiamo riferito; da quando una più precisa conoscenza delle molteplici proprietà tossiche dei corpi fenolici ha permesso (Becher, Pelkan, Wipphle, Haas e Schlesinger) di valorizzare la posizione che ad essi spetta nella genesi delle manifestazioni uremiche.

Lo studio di queste sostanze, però, ha seguito due vie, le quali, sebbene assai vicine, non sono affatto sovrapponibili e ognuna delle quali ha condotto a risultati di diversa importanza pratica.

Le due vie corrispondono ai due metodi, profondamente diversi, che sono stati impiegati nelle ricerche: il metodo originale di Becher, e quello basato sulla reazione di Theis e Benedict.

Il primo lavora sul sangue in toto e lo distilla frazionatamente, prima in presenza di bicarbonato sodico, poi di acido fosforico: raccoglie separatamente i distillati e li estrae ripetutamente con etere. Sul liquido ottenuto con l'estrazione eterea pratica la reazione del Millon (usando come reagente il nitrato mercuroso-mercurico): il colore rosso che si ottiene viene confrontato, per mezzo di un comune colorimetro, con una soluzione campione contenente tre parti di paracresolo al 0,005 ‰ ed una parte di fenolo, pure al 0,005 ‰. Il risultato ottenuto dà il percento dei fenoli volatili (paracresolo e fenolo propriamente detti); e a questi corpi infatti si riferiscono i risultati di quanti (e sono i più) adottarono il metodo esposto.

Il secondo si basa sulla reazione che i fenoli danno con la paranitroanilina diazotata (reazione di Moir); con formazione di diazocomposti del tipo del paraossidiazobenzene (intensamente colorati in rosso ciliegia).

Al contrario del precedente rivela tutti i corpi ad azione fenolica e verrà per esteso descritto più avanti, essendo il metodo adottato nelle nostre ricerche.

Prima di esporre però i risultati della nostra casistica, passeremo brevemente in rassegna le conclusioni dei diversi AA. che si sono occupati di questo tema, particolarmente di quello di Becher e collaboratori, essendo assai limitata la letteratura dopo di loro; sopratutto riguardo al secondo metodo, che pure è meritevole sotto ogni aspetto di più larga applicazione clinica.

Becher nel 1924 studia la ritenzione nel sangue dei corpi aromatici valendosi delle RX. Richiama l'attenzione sulla somiglianza esistente tra i sintomi della intossicazione fenolica, particolarmente quella cronica, con i sintomi della uremia vera. Descrive tra le manifestazioni della intossicazione fenolica obnubilamento intellettuale, vomiti, disturbi di sensibilità, contrazioni muscolari.

Il medesimo autore nel 1925 passa in rassegna le varie teorie sulla uremia vera ed espone la sua, che attribuisce una parte preponderante alla ritenzione nel sangue dei fenoli originatisi dall'intestino.

Tra i fondamenti che espone e che gli hanno permesso di sostenere la importanza dei fenoli nella genesi del quadro clinico della intossicazione uremica, cita i seguenti:

1) i prodotti della putrefazione intestinale (corpi arom.) normalmente si trovano in piccolissima quantità, e solo allo stato coniugato, nel sangue;

2) il fatto che tali sostanze si trovano solamente poco prima della morte nel liquor, dimostra evidentemente che il sistema nervoso deve difendersi dal fenolo e derivati, essendo essi particolarmente tossici per il sistema nervoso centrale;

3) il differente comportamento dei prodotti aromatici nelle insufficienze delle nefriti acute e delle croniche, costituisce per Becher un altro argomento decisivo sulla importanza dei fenoli nella uremia.

Come si sa, nelle insufficienze delle nefriti croniche, esiste ritenzione di fenoli non solo nel sangue, ma anche nei tessuti: cosa che non avviene nella insufficienza delle nefriti acute, nei quali casi, mentre il tasso della urea, dell'azoto residuo è elevato, i fenoli sono normali o assai di poco aumentati.

Per Becher dunque ha più importanza nella patogenesi della uremia, la

ritenzione di corpi aromatici, che l'urea o gli altri prodotti intermedi del ricambio proteico: trova infatti più stretta relazione tra segni uremici e tasso di fenoli che non tra segni uremici e tasso di urea, acido urico o creatinina.

Nota inoltre Becher che nelle nefriti acute si ha eliminazione normale dei pigmenti urinari, in opposto a quanto si verifica nelle forme croniche; e si sa che i pigmenti orinari nella loro quasi totalità provengono da combinazioni aromatiche originatesi nell'intestino.

4) I sintomi della intossicazione fenolica cronica assomigliano in molti punti al quadro della uremia, come si è potuto osservare all'epoca in cui si usava il metodo di antisepsi di Spray e anche oggi nelle fabbriche di fenolo.

Tra pressione arteriosa ed i fenoli, secondo Becher non esiste alcuna relazione: basti il fatto che nelle forme glomerulari acute la pressione può essere assai elevata, mentre non esiste ritenzione fenolica. Becher, Litzner e Täglich nel 1925 ratificano le conclusioni di Becher.-Becher, Litzner e Doënecke nel medesimo anno, come pure Becher e Koch trovano notevole aumento dei fenoli quando i sintomi uremici sono molto spiccati; nelle forme acute di nefrite tali valori sono pressochè normali, in relazione con il fatto che il rene acuto permette la filtrazione dei corpi aromatici, come è provato dal passaggio delle sostanze coloranti nelle urine. Riferiscono un caso dimostrativo di parallelismo tra sintomatologia uremica e aumento dei fenoli: secondo i medesimi AA., quando una nefrite acuta evolve verso la cronicità e quindi la sclerosi, si osserva un progressivo aumento dei c. a. nel sangue.

Becher, Litzner e Täglich nel 1926, trovano nelle forme croniche notevole aumento di fenoli e loro presenza allo stato libero, non coniugato; con dieta appropriata, carboidrati e grassi, ottennero, sebbene non in tutti i casi, diminuzione dei fenoli e miglioramento clinico. Concludono che l'uremia vera decorre abbastanza parallela con il tasso dei fenoli, non avendo mai incontrate uremia con fenolemia normale.

In un nuovo lavoro nel 1928 Becher passa in rassegna la importanza dei differenti corpi aromatici (fenolo, cresolo, amine arom., diamine), la ribadisce, e sostiene essere l'intestino il luogo di produzione; però in taluni casi non nega possano formarsi nel metabolismo intermediario. Afferma, seguendo il suo maestro Volhard, che una nefropatia che non guarisce può evolvere verso tre esiti: morte per insufficienza renale; morte per insufficienza cardiaca; morte per apoplessia.

Quei casi che evolvono verso la sclerosi, e quindi verso l'insufficienza renale, presentano, secondo Becher, aumento progressivo dei fenoli, mentre l'urea può essere poco o molto aumentata; contrariamente a quei casi che evolvono verso la insufficienza cardiaca o l'apoplessia, in cui si trova piuttosto aumento dell'urea con fenoli pressochè normali.

Nel 1933 in uno studio completo sulla patogenesi, sintomatologia e trattamento della uremia, Becher passa in rassegna le distinte teorie patogenetiche della uremia, studia i diversi corpi ritenuti, la loro importanza e relazione con la sintomatologia clinica. Somministra a pazienti con rene grinzo una miscela di aminoacidi per via rettale ottenendo un notevole peggioramento clinico con corrispondente aumento dei fenoli; per contro la somministrazione di urea non produce modificazioni del quadro clinico, pur essendo il suo tasso nel sangue notevolmente elevato.

Waldorp nel suo lavoro su « L'uremia genuina cronica, la sua patogenesi e il suo trattamento » studia la fenolemia in diverse affezioni, e conclude

affermando che « esistono fondati motivi per associarsi a Becher nelle sue conclusioni e ripetere con lui, ancora una volta, che il parallelismo tra i fenoli nel sangue e i sintomi propriamente uremici è più evidente che tra questi e il contenuto in urea, acido urico, creatinina ed altri prodotti del ricambio proteico ».

Parenti e Pekelis studiano i fenoli sanguigni in una serie di quarantadue casi, impiegando una tecnica originale da loro descritta. La loro casistica comprende varie affezioni, oltre le nefropatie, e trovano che anche in casi in cui manca una lesione renale si possono avere ampie oscillazioni della fenolemia.

Cipriani e Ferrero (1927) studiano in una serie di casi il comportamento della RX come reazione che caratterizza la insufficienza renale assoluta e la uremia genuina, e ricercano la eventuale presenza di fenoli liberi nel sangue degli uremici concludendo che nelle gravi insufficienze renali i fenoli nel sangue risultano aumentati e che oltre ai fenoli coniugati si trova anche la presenza di fenoli allo stato libero. Essi danno a questo reperto grande importanza, poichè lo legano ad una insufficienza dei poteri disintossicanti dell'organismo, e particolarmente del fegato. In un altro lavoro ratificano in generale le idee di Becher, pur non negando che altri fattori, oltre ai fenoli, intervengano probabilmente nella genesi della uremia.

Tutti gli AA. ricordati hanno adottato nelle loro ricerche il metodo di Becher, pur con qualche variante, ed i loro risultati si riferiscono — come è già stato detto più sopra — unicamente ai fenoli volatili (fenolo-paracresolo), che in condizioni normali si troverebbero nel sangue in piccolissime quantità e solo allo stato coniugato, ossia salificato; significando la loro presenza allo stato libero l'esistenza nel sangue di sostanze tossiche.

Gli autori che hanno impiegato il secondo metodo, quello di Theis e Benedict, sono pochissimi; e tra questi il Castex e Arnaudo che si sono occupati in un ampio lavoro di esso. Dopo una critica al metodo di Becher, che è praticamente assai scomodo per le enormi quantità di sangue (100-300 cc.) e la perdita di tempo che richiede, gli AA. espongono le ragioni che li hanno spinti ad adottare questo metodo per la ricerca dei fenoli nel sangue e i vantaggi che presenta. Esso risponde infatti ad un principio chimico teorico specifico per i fenoli (Codounis); è di una notevole semplicità, che lo rende facilmente applicabile alla pratica; dà risultati quasi sicuri; bisogna tenere presente però che rivela *tutte* le sostanze ad azione fenolica (fenoli-difenoli-ossiacidi arom.). Normalmente si trovano nel sangue fenoli sotto tre forme: *liberi*, *coniugati*, *totali* (liberi più coniugati).

I primi sono costituiti dai corpi, che pur avendo una funzione fenolica, non sono affatto tossici e quindi circolano liberamente nell'organismo; i secondi rappresentano i corpi dotati di forte tossicità, di cui l'organismo si libera coniugandoli, e corrisponderebbero ai corpi dosati da Becher; i terzi come è intuitivo, corrispondono alla somma delle due frazioni.

Dalle ricerche di Castex e Aranudo risulta che nelle glomerulo-nefriti acute e nelle nefrosi non si trova aumento della fenolemia, a meno che non ci sia anuria; che nelle forme croniche l'aumento dei fenoli è subordinato al grado d'insufficienza renale; che infine vi è solo un parallelismo molto vago e incostante tra aumento dei fenoli e aumento dell'urea. A conclusioni pressochè analoghe giunge anche Marcolongo. Questo autore ha studiato in una serie di nefritici il modo di comportarsi della reazione xantoproteica, dei fenoli e dell'indacano; ha trovato che questi corpi aumentano sola-

mente nell'ultimo e più grave stadio dell'insufficienza renale, rispecchiando abbastanza fedelmente nelle loro variazioni le oscillazioni della sintomatologia clinica; che non esiste parallelismo tra ritenzione aromatica e ritenzione ureica; e neppure tra reazione xantoproteica, indacano, fenoli. L'indacano infatti ha mostrato un comportamento variabile ed irregolare in confronto alla RX e ai fenoli, che possono aumentare senza che il primo muti, e viceversa. Più stretto invece appare il rapporto tra RX e fenoli: cosa facilmente comprensibile quando si pensi al determinismo chimico della medesima. Riguardo al comportamento delle varie quote dei fenoli, quando c'è un aumento esso interessa tutte tre le frazioni, ma in special modo i fenoli totali, con conseguente aumento dei fenoli coniugati.

Il metodo Theis e Benedict da noi adottato (1), si basa sulla reazione di Moir, utilizzando per la ricerca dei fenoli la paranitroanilina diazotata, che secondo Codounis, Theis e Benedict non reagisce praticamente nel sangue con altri corpi che non siano fenolici; questo reattivo dà con i F. una colorazione ciliegia. Siccome il reattivo tende a intorbidare il mezzo, è necessario aggiungere un colloide (gomma acacia) con cui si ovvia a questo inconveniente.

Le soluzioni necessarie sono le seguenti:

1) soluzione gomma acacia 1 %;

2) soluzione acetato di sodio 50 %;

3) soluzione di p. nitroanilina, ottenuta sciogliendo 1,5 gr. di p. nitroanilina in 500 cc. di acqua distillata, contenente 40 cc. di acido cloridrico concentrato. Questa soluzione deve diazotarsi al momento dell'uso; per cui a 25 cc. di questa soluzione si aggiunge 0.75 cc. di nitrito di Na 10 %.

Il reattivo diazotato non può conservarsi più di 24 ore, quindi bisognerà aggiungere il nitrito, nella proporzione già segnalata, unicamente al momento dell'uso;

4) acido cloridrico concentrato;

5) idrato sodico 10 %, che si usa per neutralizzare l'HCl nella determinazione dei fenoli totali.

6) soluzione campione titolata di fenolo all'1 % in acido cloridrico normaldecimo (n/10). Questa soluzione dura molto a lungo, e 1 cc. contiene 1 mgr. di fenolo e viene preparata da Theis e Benedict secondo le indicazioni di Folin e Denis nella seguente forma: Si prepara una soluzione di fenolo in acido cloridrico n/10 tale che contenga 1 mgr. di fenolo per cc. Si mettono 25 cc. di questa soluzione in un matraccio di 250 cc. di capacità; si aggiungono 50 cc. di NaOH 0,1 N, si riscalda a 65°, si aggiungono 25 cc. di soluzione di jodio 0,1 N, si tappa il matraccio e si lascia a temperatura ambiente per mezz'ora. Poi si aggiungono 5 cc. di HCl concentrato e si titola l'eccesso di jodio mediante tiosolfato Na 0,1 N. Ogni centimetro cubico di jodio normaldecimo corrisponde a mgr. 1,567 di fenolo. Per poter usare questa soluzione così titolata è necessario diluirla convenientemente facendo prima una diluizione al decimo, in modo che ogni centimetro cubo contenga mgr. 0,1 di fenolo; soluzione che si fa con acqua distillata e che si conserva bene durante una settimana. Come campione però si adopera una soluzione ancora più debole, che si prepara diluendo 2,5 centimetri cubi della soluzione precedente (al 0,1 ‰) con acqua distillata fino a 100,

(1) Nell'esecuzione di questa ricerca mi fu di aiuto il dott. W. Spizzo, che vivamente ringrazio.

in modo tale che 10 cc. contengano mgr. 0,025 di fenolo. Questa soluzione perde rapidamente il suo titolo, per cui deve essere preparata volta per volta.

La tecnica da impiegare (con le modificazioni apportatevi da Marenzi), è la seguente:

Si estraggono 10 cc. di sangue, che si raccolgono in un recipiente contenente 2 gocce di ossalato di K al 20 %. A questo si aggiunge un volume (10 cc.) di acido tricloracetico al 10 % (per dealbuminizzare); si agita bene; si aggiunge un volume (10 cc.) di H_2O. Si ha così una diluizione 1 : 3. Si filtra. Si prendono 12 cc. di filtrato, si portano a 20 con H_2O, cioè si aggiungono 8 cc. di H_2O, e si ottiene in tale modo una diluizione 1 : 5; 10 cc. servono per la determinazione dei fenoli liberi; gli altri 10 per i fenoli totali.

Secondo Marenzi la dealbuminizzazione con acido tricloroacetico dà valori un po' più elevati che la dealbuminizzazione secondo Folin e Wu: cioè la estrazione con l'acido tricloracetico è maggiore e più completa di quanto non accade coll'estrazione mediante il dealbuminizzante di Folin e Wu.

Infatti i saggi di recupero del fenolo aggiunto al sangue, realizzati impiegando come dealbuminizzante l'acido tricloracetico, hanno dato a Marenzi risultati che si possono considerare quasi perfetti: mentre impiegando la tecnica di Folin e di Wu è stato possibile recuperare solamente il 60-70 % del fenolo aggiunto.

Dosaggio fenoli liberi. — Si colloca in un tubo da saggio 10 cc. della soluzione di fenolo campione, contenente 0,025 mgr. per 10 cc.; in un altro tubo 10 cc. del filtrato ottenuto nel modo sopra detto. A ciascun tubo si aggiunge: 1 cc. di soluzione di gomma acacia all'1 %, poi 1 cc. della soluzione di acetato di sodio 50 %. Si agita. Si aggiunge ancora 1 cc. del reattivo costituito dalla paranitroanilina diazotata, si mescola bene e si lascia in riposo per un minuto. Si aggiungono finalmente 2 cc. della soluzione di carbonato di sodio al 20 % e immediatamente si sviluppa una colorazione rosso ciliegia, che raggiunge in poco tempo il massimo di intensità. La lettura del colorimetro va fatta tra i quindici minuti e mezza ora dal termine delle operazioni.

Dosaggio dei fenoli totali. — Si determinano su una porzione di filtrato uguale alla precedente, dopo idrolisi mediante acido cloridrico. Si prendono 10 cc. del filtrato in un tubo; in un altro si mettono 10 cc. della soluzione campione, contenente in 10 cc. mgr. 0,025 di fenolo. In ciascun tubo si aggiunge 0,25 cc. di acido cloridrico concentrato; si riscaldano a bagno maria per almeno 10 minuti. Al termine di questo tempo si ritirano, si raffreddano in acqua corrente e si neutralizza l'acido cloridrico mediante idrato sodico 10 %. La neutralizzazione si ottiene aggiungendo la quantità di NaOH 10 % necessaria a far virare la fenolftaleina in cc 0,23 di acido cloridrico concentrato, secondo una determinazione che sarà stata previamente eseguita. Per il seguito si procede come per i fenoli liberi. La valutazione si fa al colorimetro, mettendo in una delle vaschette il campione e nell'altra la soluzione sconosciuta. Se la intensità della colorazione è troppo diversa tra le due soluzioni, sarà conveniente ripetere l'esame diluendole in modo opportuno. I risultati saranno tanto più esatti, quanto più approssimate saranno le intensità delle colorazioni delle soluzioni: infatti in qualsiasi determinazione colorimetrica il rapporto fra le intensità non dovrebbe mai superare quello di uno o due. La lettura si fa in genere tre volte, e come dato finale

si prende la media. Il calcolo si effettua tenendo conto della concentrazione del campione, della lettura del campione, della lettura della soluzione sconosciuta e della diluizione. Impiegando come test una soluzione contenente mgr. 0,025 di fenolo per 10 cc., e osservandola attraverso ad uno spessore di 20 millimetri, si applica la seguente formula:

$$X = \frac{20}{D} 0{,}025$$

in cui X = quantità di fenolo contenuta in 10 cc. di filtrato diluito 1 a 5, corrispondente cioè a 2 cc. di sangue. D = lettura della sol. sconosciuta. Per trovare il valore per cento basta moltiplicare il risultato della formula precedente per 50.

Di questo metodo, descritto necessariamente un po' a lungo e minuziosamente, ci siamo serviti nelle nostre ricerche sui nefritici, tanto per il sangue, quanto per le urine: per queste ultime basta ricordare che devono essere diluite dal due al cinque per cento. Nel calcolo si deve poi necessariamente tenere conto di questa diluizione.

Abbiamo praticato contemporaneamente delle ricerche di controllo in individui normali, allo scopo di assicurarci se le cifre delle varie quote dei fenoli nel sangue normale, date dai vari autori, specie Castex e Arnaudo corrispondessero a verità. I risultati ottenuti hanno sempre oscillato entro i limiti segnati da questi AA. e che sono precisamente:

Fenoli liberi, mgr. 0,90-1,30 per cento cc. di sangue;
Fenoli totali, mgr. 1,10-1,40 per cento cc. di sangue;
Fenoli coniugati, mgr. 0-0,30 per cento cc. di sangue.

Nelle urine invece si hanno valori estremamente variabili, in rapporto ai vari fattori che ne governano la produzione; ma ci pare che una media possa essere fissata per i fenoli totali, tra 50-150 mgr. ‰ (con dieta ipoproteica). I fenoli coniugati rappresentano il 30-50 % dei fenoli totali.

Indacano. — La presenza di questa sostanza nei liquidi organici, specie nelle urine sotto il nome di indigotina prima, poi di uricianina e finalmente di indacano era conosciuta da assai lungo tempo: ma quello che si sapeva di questo corpo e delle trasformazioni che esso subisce nell'organismo era restato assai impreciso fino all'importante studio di Maillard nel 1902. E ciò perchè prima di lui metodi esatti di ricerche e dosaggio erano pressochè inesistenti. Questo autore mise a punto un metodo abbastanza preciso, ma estremamente delicato, e richiedente grandi quantità di liquidi organici; tuttavia tale metodo costituì un progresso importante, che permise a vari Autori di ottenere risultati interessanti, se pure incompleti. Come sempre in fatto di biologia, sono stati i progressi della tecnica che hanno segnato gli stadi delle ricerche sperimentali, e le hanno rese possibili. E questi progressi sono rappresentati dal metodo proposto da Obermayer e Popper (1911), basato sul principio di quello di Maillard, ma staccantesi per alcuni particolari, e finalmente da quello di Jolles, modificato nei dettagli da diversi AA., fondato sulla ossidazione mediante percloruro ferrico in soluzione cloridrica di un complesso indossile-timolo. Tale metodo ha permesso il moltiplicarsi dei lavori e delle conoscenze sull'indossile, esponente principale dei corpi a nucleo indolico, tanto dal lato fisiologico, quanto da quello patologico e clinico. Dal lato fisiologico è ormai accertato che tale corpo si ori-

gina sotto forma di indolo nelle ultime porzioni dell'intestino (ceco-colon) dal triptofano, aminoacido contenente preformato l'anello benzo-pirrolico.

L'indolo viene in parte eliminato con le feci, in parte riassorbito dalla mucosa intestinale e portato al fegato, organo al quale spetta pressochè esclusivamente il compito della parziale distruzione e ossidazione ad indossile, nonchè la sua coniugazione con radicali solforici e glicuronici, come hanno dimostrato brillantemente le ricerche in vitro e in vivo di Guy Laroche e Desbordes (1932); dopo coniugazione viene eliminato con le urine. Taluni AA. (Thiers) non escludono completamente l'ipotesi che in talune circostanze possa originarsi dalla esagerata distruzione dei tessuti dell'organismo, quando il loro metabolismo venga profondamente turbato: ma questo punto ha bisogno di ulteriori conferme. Dal lato clinico l'indossile, generalmente noto sotto il nome di indacano, anche se questo termine sia improprio, ha formato l'oggetto di innumerevoli lavori, nei campi più svariati della patologia, sopratutto in quella renale, nella speranza che il suo comportamento potesse fornire maggiori e più sicuri criteri diagnostici e prognostici nelle nefropatie che non quello dell'urea. Obermeyer e Popper (1911), Dorner (1914), hanno creduto affermare che un tasso di indacano elevato (maggiore di 0,5 mgr. ‰) sia costante nelle insufficienze renali, e che il suo aumento sia più precoce e vada parallelo a quello dell'urea. Haas (1916) indicò la iperindacanemia come segno incipiente di insufficienza renale, come lo è l'azoto residuo e asserì che l'indacano può essere aumentato nel sangue quando l'azoto residuo non lo è ancora. Rosemberg (1915) trovò tassi elevati di azoto residuo senza che fosse aumentato l'indacano e affermò che l'indacano aumenta più tardi dell'azoto residuo. Becher distinse un'azotemia acuta per ostacoli meccanici, una azotemia nella glomerulo-nefrite acuta, una azotemia nella nefrite cronica, m. di Bright, sclerosi maligna.

Nel primo caso trovò ritenzione di azoto residuo, urea, indacano, creatina; nel secondo reperti variabili; nel terzo aumenti di urea e indacano, che vanno di pari passo. Rosemberg trovò ritenzione di tutte le sostanze urinose e quindi anche dell'indacano nelle calcolosi renali con anuria, e Becher confermò questo nei cani necrectomizzati e nell'anuria delle nefriti interstiziali a focolai di natura settica. Secondo Becher nelle nefriti croniche l'indacano aumenta prima dell'azoto ureico e serve a rivelare una incipiente insufficienza renale.

Haas osservò in molti casi che ad un'alta azotemia corrispondeva una indacanemia pure elevata, superiore a mgr. 1,4 ‰, che sarebbe il limite dell'indacanemia fisiologica. Egli non solo trovò indacanemia aumentata quando pure l'urea era aumentata, ma anche con urea normale, per cui trasse la conclusione essere l'indacanemia ottima prova di insufficienza renale. Rosemberg, in 28 casi di malattie renali, in cui l'urea stava tra gr. 0.50 e 1 gr. ‰, trovò un certo accordo tra indacano e urea; ma non diede a ciò alcun valore, pensando che anche in assenza di lesione renale si può trovare un tasso di indacano superiore a quello che si trova in individui con uno e più per mille di urea nel sangue. Egli non diede importanza alla piccola indacanemia per stabilire una lesione renale, maggior valore attribuendo invece alla prova della diluizione e concentrazione, e alla somministrazione di urea. In tre casi trovò tassi indacanemici varianti tra mgr. 9 e 12,28 ‰ e urea sotto gr. 1,50 ‰, e concluse che solo in pochi casi la prova dell'indacanemia è superiore a quella dell'azotemia; anzi pensò che in tali casi si possa attribuire l'aumento notevole di indacano rispetto all'urea a una for-

mazione maggiore invece che a una ritenzione. Marin (1922) dalle sue ricerche sulla indacanemia nei nefritici trovò che questa non è sensibile per saggiare le fini alterazioni del rene e che non ci sono rapporti tra azotemia e indacanemia.

Nel 1925 Klein affermò di aver trovato aumento dell'indacano in numerose malattie renali, e cioè nelle glomerulo nefriti croniche, nelle sclerosi renali, nelle insufficienze da tbc. renale, nei reni cistici, nelle nefriti acute con anuria, negli avvelenamenti da mercurio e da arsenico. Osservò una reazione dell'indacano debole o nulla nelle glomerulo nefriti acute, malgrado la insufficienza renale svelata da un alto tasso di azoto residuo, e in certe forme che principiarono con edemi imponenti (nefrosi, forme miste); egli attribuì alla indacanemia un valore superiore agli altri mezzi diagnostici, perchè l'urea si accumula nei tessuti in discreta quantità, prima di aumentare nel sangue, mentre l'indacano, essendo privo di questa istofilia, aumenta precocemente. Baar, nel 1925, studiando due casi di nefrite acuta che presentavano un'indacanemia superiore a mgr. 1,6 ‰ e urea nel sangue normale concluse essere più degna di fiducia l'indacanemia che l'azotemia per giudicare una funzione renale lesa. In sette casi di nefrite cronica vide sempre aumentare l'indacano nel sangue ogni volta che l'urea era aumentata, ma non osservò sempre una diminuzione dell'indacano nel sangue quando calava la azotemia, anzi parecchie volte l'indacano aumentava mentre diminuiva l'urea; per Baar lo studio dell'indacano ha più valore che quello dell'urea.

Il Brugi (1925) studiò l'indacanemia in 47 ammalati con le più svariate lesioni renali, e la trovò aumentata; i valori massimi li ebbe nelle forme uremiche, in cui raggiunsero 12 mgr. ‰, con azotemia superiore a 0,60. Nelle forme di nefrite acuta senza sintomi uremici, ma con ritenzione azotata (glomerulonefrite, nefrite tubulare, forme miste) i valori dell'indacanemia oscillarono intorno a mgr. 3,2-6,4 per mille, nelle forme acute con azotemia scarsa o pressochè normale, l'indacanemia oscillò tra mgr. 1,6-2,1 per mille. Nelle nefriti croniche, con azotemia normale e superiore alla norma, le cifre dell'indacano stettero vicine a mgr. 1,2 ‰; in caso di lues-nefrite intorno a mgr. 1,6; nella tbc. renale intorno a 1,2 mgr.

Nel 1927 Szour osservò in 39 casi, tra cui nefriti, sclerosi renali, reni da stasi, autointossicazioni delle azotemie aggirantisi tra gr. 0,80 e 2,5 ‰ con indacanemia tra mgr. 1,6-2 ‰. In questi casi non vi era uremia genuina: in questa trovò tassi superiori a mgr. 2 ‰. Stabilì in conseguenza che una indacanemia superiore a 2 mgr. ‰ è sinonimo di uremia e che essa dal lato diagnostico è superiore alla azotemia, essendo meno soggetta a cause extrarenali di variazione.

Il Michetti (1927) esaminando 11 casi di malattie renali diverse, trovò un tasso di indacano oscillante tra 1,2 e 6,4 ‰. Caporali trova iperindacanemia in varie nefropatie chirurgiche anche dopo l'intervento. Nel 1928 Muto e Marinoni nelle loro ricerche riconoscono alla indacanemia un valore uguale alla prova della fenolsulfonftaleina e la considerano come rivelatrice di uno stato preuremico.

Di fronte a questi risultati positivi, ne stanno però altri negativi. I Giraud che adoperarono per il dosaggio dell'indacano una tecnica assai sensibile (t. aurica di Ville) ottennero risultati che indussero questi autori a conclusioni affatto contrarie e tali da limitare notevolmente l'importanza della indacanemia.

Thiers (a Lione) adotta le conclusioni di Rosemberg; e sostiene che, lasciando da parte le lievi indacanemie fisiologiche di Hervieux, di origine banale, solo indacanemie elevate sono caratteristiche delle insufficienze renali.

Molti altri AA. si sono occupati dell'argomento (Terzani, Beltrametti, Monias e Shapiro, Phocas, Rathéry, Sigwald, Guy Laroche, Desbordes, Sérane e Maire, per non citare che i più importanti, ma notevoli divergenze separano tali AA. Infatti mentre taluni sostengono (fatta eccezione per le forme acute di nefrite, in cui quasi tutti riconoscono all'indacano un comportamento assai variabile ed irregolare) che nelle nefriti croniche con insufficienza l'iperindacanemia è costante ed elevata ed autorizza una prognosi infausta qualunque sia il comportamento del tasso ureico, altri invece si mostrano assai più scettici al riguardo e tendono a dare poca importanza al comportamento dell'indacano nei riguardi diagnostici e prognostici della capacità funzionale del rene. Tale è anche la conclusione cui giungono Polayes e Eckert, Migliardi e Pinelli nei loro interessanti lavori. Detti Autori hanno adoperato nelle loro ricerche il metodo di Jolles, che, lievemente modificato da Guillaumin, è stato adottato anche nelle nostre ricerche e che qui viene brevemente descritto.

Dosaggio nel sangue. — Si defeca il siero con uguale volume di acido tricloroacetico 20 % e si filtra. In un pallone separatore si mescolano cc. 10 di filtrato, 0,5 cc. di soluzione alcoolica di timolo 5 %, e 10 cc. di reattivo di Obermayer (HCl puro gr. 1000, percloruro ferrico gr. 3). Dopo almeno 20 minuti si aggiungono 2 cc. di cloroformio, si agita per 1-2 minuti, poi si lascia separare. Si preleva il cloroformio per il dosaggio colorimetrico.

Dosaggio nelle urine. — Si defeca 20 cc. di urina con 2 cc. di soluzione satura di acetato Pb basico; si filtrano 2,2 cc. in un pallone separatore; si aggiungono poi 5 cc. di ac. tricloroacetico 20 %, 0,5 cc. di timolo in soluzione alcoolica 5 %; poi si porta a 20 cc. con acqua distillata. Si aggiungono 20 cc. di reattivo di Obermayer: dopo 20 minuti si estrae con 4 cc. di cloroformio; e prosegue come sopra. La lettura si fa al colorimetro, adoperando come confronto una soluz. centinormale di $KMnO_4$ dello spessore obbligato di 30 mm. Letto lo spessore dello strato cloroformico corrispondente, si potranno leggere direttamente i mgr. di indossile sulla apposita tabella riportata dal Guillaumin. Al di sotto di tali concentrazioni la titolazione verrà fatta prendendo 4-6-8 cc. di urina, anzichè due come di norma, e viceversa 1,5 o 1 cc. se la concentrazione è superiore a quella leggibile sulla tabella. Si capisce che il valore trovato va convenientemente moltiplicato o diviso a seconda dei cc. di urina adoperati. Per il dosaggio sul siero, il valore letto nella tabella va diviso per il numero dei cc. di siero adoperati (1) (per la tabella, vedi « Diagn. e Tecnica di Laboratorio », vol. VI, n. 11 del 25-11-1935, pag. 907, dove il metodo è ampiamente esposto). Normalmente si trovano nel sangue traccie di indacano; nell'urina la quantità di indacano è assai variabile e capricciosa, in rapporto ai vari fattori sopra ricordati.

Indolo e scatolo. — Anche questi corpi si formano in gran prevalenza nell'intestino sia per l'azione dei fermenti, sia per l'azione della flora batte-

(1) Il risultato andrebbe ancora moltiplicato per 2 perchè si usano 2 cc. di urina per il dosaggio su questa, e poi diviso per 2 perchè l'estrazione cloroformica viene fatta con 2 cc. di cloroformio anzichè con 4, cioè concentrando maggiormente. Perciò tali operazioni sono inutili.

Caso I. — B. Sante, di anni 37. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite cronica con insufficienza renale. Ipertensione. Sintomatologia uremica presente.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
8–12–36	2.00	58	20.8 mgr.				traccie				1450	traccie				+
23–12–36			25													
19–1–37	2.54	105		1.96	2.00	0.04		25	30	5	1300		32.5	39	6 5	
30–1–37	2.36	112	28 mgr.	2.00	2.06	0.06	10 mgr.	32	40	8	600	6 mgr.	19.2	24	4.8	++++
9–2–37	4.07	113		2.05	2.10	0.05		30	37	7	800		24	29.6	5 6	

Caso II. — P. Ferdinando, di anni 48. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite cronica. Ipertensione. Segni ur. assenti.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
11–12–36 . . .	1.68	25	3 mgr.				43.7 mgr.				1445	63.2 mgr.				
18–12–36		38														
21–12–36 . . .		41	5 mgr.				26 mgr.				2000	52				
4–1–37	1.30															
24–1–37	1.40	41		1.18	1.40	0.22		35	70	35	2350		82	164	82	
1–2–37	1.62	42	traccie ev.	1.18	1.37	0.19	22 mgr.	40	85	43	1700		68	144	76	—
17–2–37	1.33	24	4 mgr.	1.02	1.20	0·18		38	75	37	2100	46	80	158	78	+

Caso III. — S. Sergio, di anni 13. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Assai migliorato.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
6–12–36	1.21		assente				traccie				1075					
15–12–36	0.96	32									850					
7–1–37	0.43															
18–1–37		23	assente	1.10	1.30	0.20	10 mgr.	30	55	25	2200	22 mgr.	66	121	55	+ +
10–2–37	0.45	14	assente	1.00	1.22	0.22	12 mgr.	35	62	27	1500	18 mgr.	52	93	30	

CASO IV. — L. Umberto. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Ipertensione e qualche segno di uremia a tipo pseudo-eclamptico all'inizio. Rapido miglioramento.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
2-2-37.	0. 57															
3-2-37.	0. 46	61	assente	1. 40	1. 67	0. 27		50	90	40	530		27	48	21	—
5-2-37.			assente				33. 8 mgr.				1295	43. 8				
16-2-37.	0. 79	23	assente	1. 10	1. 25	0. 15	24	70	110	40	1300	31. 2	70	110	40	—

CASO V. — V. Guido, di anni 12. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Ipertensione. Mai sintomi uremici. Miglioramento notevole.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
15-1-37.	0. 29	12	assente	1. 00	1. 15	0. 15	19 mgr.	60	100	40	600	11. 3	33	55	22	+
17-1-37.							10. 8				492	5. 2 mgr.				
28-1-37.	0. 12															
10-2-37.	0. 48	13	assente	1. 00	1. 20	0. 20	11	50	93	43	1100	12. 1	55	102	47	
5-3-37.	0. 40	27		1. 10	1. 25	0. 15	16	70	115	45	670	10. 7	46. 9	77	31. 1	

CASO VI. — R. Beniamino, di anni 12. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Mai segni uremici.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
10-2-37.	0. 79	28	assente	1. 00	1. 21	0. 21		45	90	45	1250		56. 2	112. 4	56. 2	
16-2-37.		26														
19-2-37.	0. 57										1250					
22-2-37.				0. 98	1. 18	0. 20	8 mgr.	50	91	41	1250	10 mgr.	62	113	51	
28-2-37.				1. 00	1. 20	0. 20	7 mgr.	49	92	43	1100	7. 7 mgr.	53	101	48	

CASO VII. — R. Ottorino, di anni 14. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite diffusa acuta. Ipertensione. Migliorato notevolmente.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
2-12-36	0.80		tracce				18.1 mgr.				145	2.6 mgr.				
6-12-36		20														
14-12-36	0.30	23														
15-12-36			indosab.													
27-12-36	0.43	29														++++
28-1-37				0.98	1.15	0.17		35	70	35	1650		57.7	115	57.8	
3-2-37																
10-2-37	0.36	26		0.92	1.07	0.15		45	75	30	1400		63	105	42	
22-2-37							10 mgr.	35	48	33	1350	13.5	47.2	91.8	44.6	
27-2-37	0.38	21					10 mgr.	36	70	34	1300	10	46.8	91	44.2	

CASO VIII. — P. Giovanni, di anni 16. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Migliorato.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
26-11-36 . . .	0.25															
6-12-56			assente				indosab.				1310	tracce				—
15-12-36	0.27	0.34														
21-1-37				0.90	1.05	0.15		42	75	33	1500		63	112	49	

Caso IX. — S. Angelo, di anni 17. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Ipertensione. Miglior.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
4-11-36	0.69	45									1500					
12-11-36																
4-12-36	0.40	19														
12-12-36	0.27	23	tracce (ind.)				8 mgr.				1415	11.3				
18-1-37	0.16	24	assente	1.05	1.25	0.20	8 mgr.	50	90	40	1950	15.6	97.5	175.5	78	—
10-2-37	0.32	25		1.05	1.26	0.21	8.5 mgr.	47	85	38	2100	17.8	98.7	178.5	79.8	
27-2-37	0.30	16					10 mgr.	60	97	37	1470	15 mgr.	90	145	55	

Caso X. — P. Guerina. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Migliorata assai.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
15-12-36	1.62															
18-12-36	1.31	20	assente				tracce				1250	tracce				—
23-12-36							8 mgr.				1710	14.2 mgr.				
4-1-37											1000					
22-1-37		27		4.12	1.23	0.11		62	100	38	2250		139.5	225	95.5	
20-2-37			assente	1.10	1.25	0.15	23 mgr.	55	90	35	2750	63.2 mgr.	151	247	96	

Caso XI. — B. Giuditta. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Ipert. Mai segni uremici. Migl.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
8-12-36	0.61	20														
18-12-36	0.57	22	tracce				tracce				2400					
23-12-36		-	assente				13.6 mgr.				1830	24.9				
24-1-37				1.12	1.25	0.13		44	87	43	2500		110	217	107	
1-2-37		49	assente				10 mgr.	46	90	44	2500	25 mgr.	115	225	110	++
1-3-37	0.72			1.13	1.25	0.12	13 mgr.	55	108	48	1900	24.7	104.5	205	100.5	

Caso XII — B. Lorenzina, di anni 12. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Guarita.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
9-12-36	0.42	14														
17-12-36			assente				9.4 mgr.				820	7.7				
23-1-37				1.06	1 20	0.14		70	110	40	1400		98	154	56	

Caso XIII. — B. Samuela, di anni 17. Diagnosi clinica: nefrosi lipoidea con screzio nefritico.

Data	Urea ‰	RX	INDemia ‰	Fenolemia %			Indacanuria ‰	Fenoluria ‰			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
23-12-36	0.62	68									210					
27-12-36			tracce				61.7 mgr.				380	23.4				
8-1-37	0.39															
22-1-37		27	assente	1.00	1.15	0.15	8	60	100	40	1250	9.6	75	125	50	++
17-2-37		24	assente	0.50	1.10	0.20	36	100	183	83	630	22.6	63	116	53	++

CASO XIV. — B. Ettore. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa. Mai segni uremici. Miglioramento notevole.

Data	Urea °/oo	RX	INDemia °/oo	Fenolemia °/o			Indacanuria °/oo	Fenoluria °/oo			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
15-1-37							14.3 mgr.				1630	23. 4				
2-2-37	0. 42	17	assente	0. 96	1. 07	0. 11		37	55	18	2300		85	126	41	
10-2-37	0. 45	14		0. 98	1. 10	0. 12	14	59	80	21	1650	23. 1	97. 1	132	34. 7	

CASO XV. — M. Gemma. Diagnosi clinica: glomerulo nefrite in puerperio. Ipertensione.

Data	Urea °/oo	RX	INDemia °/oo	Fenolemia °/o			Indacanuria °/oo	Fenoluria °/oo			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
30-4-37	1 04	19	assente	0. 95	1. 13	0. 18	80 mgr.	75	140	65	550	44	75	140	65	—

CASO XVI. — R. Giuseppe. Diagnosi clinica: sclerosi renale. Isostenuria.

Data	Urea °/oo	RX	INDemia °/oo	Fenolemia °/o			Indacanuria °/oo	Fenoluria °/oo			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
15-12-36	0. 55	24									1750					
20-12-36							8.8				2430	21. 3				
12-1-37		28	assente	1. 00	1. 12	0. 12	10 mgr.	70	120	50	2300	23	160	270	110	—

CASO XVII. — M. Giovanna. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta. Miglioramento avanzato.

Data	Urea °/oo	RX	INDemia °/oo	Fenolemia °/o			Indacanuria °/oo	Fenoluria °/oo			Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Fenoluria 24 ore mgr.			Indolo e scatolo
				L	T	C		L	T	C			L	T	C	
24-4-37	0. 42															
27-4-37		28	assente	1. 05	1. 15	0. 10	30 mgr.	65	120	55	600	18 mgr.	40	72	32	+

Caso XVIII. — R. Giovanni. Diagnosi clinica: glomerulo-nefrite acuta diffusa.

Data	Urea ‰	R. X.	INDemia ‰	Indacanuria ‰	Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Indolo e scatolo
10-3-37	0,33	17	tracce	24 mgr.	900	21,6	+ +

Caso XIX. — F. Luigi. Diagnosi clinica: Nefrite cronica. Uremia.

Data	Urea ‰	R. X.	INDemia ‰	Indacanuria ‰	Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Indolo e scatolo
4-12-36	2,70	17	assente	22 mgr.	750	16,5	
21-12-36	2,01	27	tracce evid.	140 mgr.	400	56	+ + +

Caso XX. — V. Antonio. Diagnosi clinica: Glomerulo-nefrite acuta diffusa.

Data	Urea ‰	R. X.	INDemia ‰	Indacanuria ‰	Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Indolo e scatolo
10-12-36	0,27	24	assente	13,2 mgr.	2320	30,8	

Caso XXI. — R. Gino. Diagnosi clinica: Glomerulo-nefrite acuta diffusa.

Data	Urea ‰	R. X.	INDemia ‰	Indacanuria ‰	Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Indolo e scatolo
13-12-36	0,39	37	assente	19,7 mgr.	1663	32,9	

Caso XXII. — M. Giulia. Diagnosi clinica: Tbc. renale bilaterale.

Data	Urea ‰	R. X.	INDemia ‰	Indacanuria ‰	Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Indolo e scatolo
16-12-36	1,10	32		4,9 mgr.	2850	14,1	
18-12-36	0,57	58	tracce evid.	7 mgr.	2000	14	

Caso XXIII. — C. Mirelia. Diagnosi clinica: Glomerulo-nefrite acuta diffusa.

Data	Urea ‰	R. X.	INDemia ‰	Indacanuria ‰	Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Indolo e scatolo
18-12-36	0,18	33	assente	19 mgr.	750	13,7	
24-12-36	0,21	30		44 mgr.	990	44	

Caso XXIV. — D. M. Dorina. Diagnosi clinica: Nefrite cronica ipertensiva.

Data	Urea %	R. X.	INDemia ‰	Indacanuria ‰	Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Indolo e scatolo
3-5-37	0,60	31	tracce evid.	150 mgr.	500	75	—

Caso XXV. — V. Maria. Diagnosi clinica: Glomerulo-nefrite acuta diffusa.

Data	Urea ‰	R. X.	INDemia ‰	Indacanuria ‰	Diuresi cc.	IND 24 ore mgr.	Indolo e scatolo
16-12-36	0,21	25	assente	28 mgr.	970	27,1	+

N. B. — Anche per il sangue le cifre date si intendono espresse in milligrammi. L, T. C, indicano rispettivamente fenoli liberi totali e coniugati.

rica sulle proteine introdotte con l'alimentazione. Sembra che le successive trasformazioni che conducono alla formazione di questi corpi si possano così riassumere: dal triptofano per desaminazione si passa all'acido indolpropionico, quindi per la perdita di un atomo di carbonio all'acido indolacetico, poi per decarbossilazione al β-metilindolo o scatolo, e infine per la perdita del gruppo metilico all'indolo (Rondoni).

Tanto l'indolo che lo scatolo vengono abitualmente ossidati a indossile e a scatossile, e quindi esterificati per coniugazione coi radicali dell'acido solforico o dell'acido glicuronico, e come tali eliminati con le urine.

Da questi brevissimi accenni, e da quanto più ampiamente abbiamo esposto più sopra, già si comprende che il loro significato nella patologia renale è pressochè uguale a quello dell'indossile (comunemente e impropriamente detto indacano), quasi uguali essendo i fattori che ne condizionano la formazione; forse essi sono espressione di più gravi alterazioni, essendo questi corpi più arretrati nella scala delle successive trasformazioni delle proteine introdotte, ammesso e non accertato che essi si originino esclusivamente da queste.

Per lo studio dell'indolo e dello scatolo nel sangue ci siamo limitati solo alla ricerca qualitativa; ma quando si sia acquisita una certa pratica del metodo, dall'intensità della reazione si può con approssimazione giudicare del contenuto di questi corpi nel siero, e pertanto nei casi in cui essi furono ricercati si troverà il segno — se la reazione è stata negativa, ovvero da uno a quattro + a seconda dell'intensità della reazione.

Il metodo di Hervieux da noi adottato si basa sulla nota reazione del pirrolo, per cui l'indolo e lo scatolo arrossano una bacchetta di pino bagnata in acido cloridrico; la tecnica è molto semplice e si riassume in poche parole:

Si diluisce il siero in parti uguali con acqua e si sbatte ripetutamente con benzolo, indi si versa l'emulsione su un filtro inumidito con acqua. Si versa quindi in una provetta l'emulsione rimasta sopra il filtro, si aggiunge una quinta parte di soluzione alcoolica di dimetilaminobenzaldeide (gr. 1 in cc. 25 di alcool 90°) e si agita. Infine con una sottile pipetta si pone sul fondo della provetta qualche cc. di HCl; la reazione è positiva se sul punto di contatto si forma un disco color rosso carminio.

Normalmente la reazione riesce negativa.

Nelle annesse tabelle sono riportati i dati riguardanti 25 soggetti infermi di malattie renali bilaterali, in parte a carattere cronico, in parte maggiore a carattere acuto, alcuni dei quali già in via di miglioramento. Nella maggioranza dei casi lo studio è stato approfondito tenendo conto oltre che dell'andamento clinico, del comportamento dell'urea nel sangue, della reazione xantoproteica, dell'indacanemia e dell'indacanuria, della fenolemia e della fenoluria, della diuresi, e infine dell'indolo e scatolo nel sangue, in modo da poter valutare i singoli dati anche in rapporto agli altri elementi che, come è noto, costituiscono dei punti essenziali nello studio delle insufficienze renali.

Il caso primo riguarda un uomo di 37 anni, affetto da forma renale cronica, con manifestazioni di uremia vera molto spiccate e ipertensione. Il reperto ematochimico denuncia corrispondentemente alterazioni notevoli, e progressivamente aggravantesi in rapporto alla insufficienza, pressochè assoluta del rene, sia a carico dell'azoto ureico, sia a carico dei corpi aromatici. L'urea infatti oltrepassa il 2 ‰ e raggiunge il 4 alcuni giorni prima dell'exitus; i secondi pure sono assai elevati, sia considerati globalmente (RX 58-105-112),

sia riguardo alle varie frazioni: l'indacano, che tocca i 28 mgr. ‰, e i fenoli, che si riscontrano aumentati sia come fenoli liberi, sia come fenoli totali. Degno di rilievo è il fatto che i fenoli coniugati sono rappresentati da cifre assai basse (0,04-0,06) il che probabilmente sta ad indicare una profonda alterazione di tutte le più complesse funzioni dell'organismo, con compromissione del potere disintossicante e svelenante. E infatti l'exitus è avvenuto a breve scadenza. L'eliminazione urinaria di queste sostanze è assai scarsa.

Il caso secondo riguarda un uomo di 48 anni, affetto da una forma di nefrite cronica, con notevole ipertensione (circa 200 di Pmx al Riva-Rocci), che però non ha mai presentato alcuna manifestazione uremica. I dati ematochimici sono qui particolarmente interessanti, in quanto che dinanzi a una discreta ritenzione ureica (circa 1,40 ‰), la reazione xantoproteica e i fenoli danno valori che superano di poco e transitoriamente quelli normali. L'indacanemia al contrario persiste modicamente elevata, ma con qualche oscillazione. La qual cosa dimostra come la funzione renale non sia completamente lesa e la facoltà di eliminazione dei corpi aromatici sia in buona parte conservata: a conferma di quanto sopra starebbero anche le alte cifre dei fenoli e dell'indacano orinario osservate. Queste dissociazioni nella ritenzione dei corpi aromatici è di interpretazione molto difficile; probabilmente anche queste ritenzioni dissociate indicano una compromissione abbastanza grave della funzionalità renale. Questo paziente un mese più tardi veniva a morte a domicilio in seguito a una crisi ipertensiva preceduta da estrema oliguria; un altro esempio di ritenzione dissociata si osserva nel caso XIX nel quale a un'indacanemia e a una R. X. pressochè normali si contrapponeva una forte ritenzione di indolo e scatolo: anche questo paziente veniva a morte pochi giorni più tardi con quadro uremico conclamato.

Quasi tutti gli altri casi si riferiscono a pazienti affetti da forme glomerulari acute diffuse; i corpi aromatici, considerati sia globalmente (reazione xantoproteica), sia separatamente (indacano, fenoli, indolo e scatolo) mostrano valori che non escono dai limiti normali, anzi in molti casi sono nettamente inferiori. L'azoto ureico al contrario mostra variazioni più sensibili e più nette, essendo in vario grado, se pur sempre modicamente, aumentato. Non c'è quindi parallelismo di comportamento tra ritenzione ureica e ritenzione aromatica. L'eliminazione orinaria dei fenoli e dell'indacano non è in complesso alterata, però appare degno di rilievo il fatto che il più delle volte è rappresentata da cifre alquanto basse, il che è spiegato benissimo dal regime alimentare ipoproteico cui sono assoggettati i pazienti. Il caso quarto riguarda un uomo di media età, affetto da forma glomerulare acuta, e presentante al momento dell'ingresso in clinica alcune manifestazioni di pseudo-uremia a tipo eclamptico con pressione arteriosa discretamente elevata (170 RR). Di fronte a una ritenzione ureica di media entità (0,57 il giorno dell'ingresso, 0,46 il giorno successivo) stava una RX e una fenolemia sensibilmente elevata. L'indacanemia invece era tanto bassa da essere indosabile, l'indolo e scatolo assenti. La ritenzione fenolica in questo caso con ogni probabilità si doveva imputare alla scarsità della diuresi (530 cc. nelle prime 24 ore) espressione di una insufficienza del rene grave ed acuta, ma transitoria come risulta dal rapido ritorno dei corpi aromatici alla normalità col ripristinarsi della diuresi in seguito a cure appropriate. La ritenzione ureica al contrario non ha risentito in modo sensibile del miglioramento della diuresi, ed è rimasta

modicamente elevata (0,70). Anche l'eliminazione urinaria dei c. a. assai scarsa il primo giorno, è ritornata alla norma con il ripristinarsi della diuresi.

Il caso XIII si riferisce ad una paziente affetta da nefrosi lipoidea non pura, ma associata a lievi lesioni nefritiche ben evidenti all'inizio della malattia, e denunciate dai precedenti (tonsillite acuta), dal reperto urinario (ematuria) e dalla modica ipertensione. La ritenzione ureica e aromatica di modesta entità presente nei primi giorni è andata ben presto scomparendo in seguito al ripristino della diuresi, inizialmente estremamente scarsa, e al miglioramento clinico (scomparsa dell'anasarca), pur non potendo escludere del tutto che una certa influenza abbia esercitato anche il miglioramento dello screzio nefritico.

Da quanto abbiamo brevemente esposto nell'analisi dei singoli casi si possono dunque trarre alcune interessanti considerazioni, riguardanti il modo di comportarsi dei corpi aromatici nelle nefropatie:

1) Non esiste parallelismo costante tra le varie sostanze ritenute; ma i fenoli seguono in generale le variazioni della RX, cosa facilmente prevedibile, quando si pensi al determinismo chimico della RX.

2) Non si può in alcun modo parlare di parallelismo tra ritenzione ureica e ritenzione aromatica. Quando questo si avvera, si tratta in genere di forme di nefrite cronica o di sclerosi renale, con gravissima insufficienza: poichè solo a questa condizione si può avere una forte ritenzione di corpi aromatici, ma anche qui tale comportamento non è affatto costante.

3) Non esiste nessun rapporto tra i corpi aromatici (fenolo, indacano, indolo e scatolo) e pressione arteriosa (cosa che del resto era stata affermata anche da Becher), contrariamente a quanto Huelse e Strause sostengono. In quasi tutti i pazienti della nostra casistica, eccetto il caso 1°, in cui accanto alla ipertensione esisteva una notevole ritenzione aromatica, abbiamo potuto osservare valori anche elevati della pressione arteriosa di fronte a cifre aromatiche pressochè normali. Con tutta probabilità altri fattori o altre sostanze finora non identificate devono intervenire sull'ancora discusso problema della genesi dell'ipertensione nei renali.

4) Nelle nefriti acute e nelle nefrosi quasi mai si ha aumento dei corpi aromatici; ciò è probabilmente dovuto al fatto che nelle forme acute non ci si deve trovare in presenza di una insufficienza completa dell'organo, a parte l'anuria totale o una oliguria spiccatissima, che logicamente equivalgono a una sospensione totale della funzionalità dell'emuntorio renale, ma ad una forma di insufficienza parziale, con compromissione delle funzioni più elevate e sensibili del rene, quali sarebbe quella dell'urea, mentre sono conservate le funzioni più grossolane, e direi quasi basilari che riguardano l'eliminazione delle scorie dotate di maggiore tossicità; tra le quali un posto notevole, se proprio non esclusivo, spetta ai corpi aromatici e in particolare ai corpi fenolici. Solamente in forme molto gravi si può avere aumento dei suddetti corpi; ma allora si tratta di casi con anuria od oliguria spiccatissima, che praticamente equivale a una sospensione totale della funzionalità renale. In tali casi però l'aumento è transitorio e cessa generalmente con il ristabilirsi della diuresi ed il miglioramento della funzionalità renale, precedendo di gran lunga l'urea, la cui ritenzione può continuare a mantenersi elevata. Il riscontrare invece ritenzione aromatica piuttosto alta e persistente anche con il ristabilirsi della diuresi, autorizza una prognosi seria, in quanto che essa sta ad indicare una impermeabilità renale particolarmente pronunciata e non più suscettibile di regressione, probabilmente anche quando la riten-

zione aromatica è dissociata (ritenzione di fenoli senza ritenzione di indacano, come nel caso 2°).

5) Nelle nefriti croniche e nelle sclerosi renali la ritenzione aromatica manca pure molto spesso: essa appare infatti nelle fasi tardive di queste malattie, quando la insufficienza dell'organo ha raggiunto i suoi gradi più estremi, e l'uremia si avvicina a grandi passi. In questi casi dunque lo studio del comportamento dei corpi aromatici permette di cogliere il passaggio della insufficienza renale da una prima fase, meno pericolosa e talora anche povera di segni clinici, ad una seconda assai più grave e definitiva. Permette cioè la divisione della insufficienza renale in due grandi periodi: in un primo periodo in cui esiste solamente ritenzione di urea o di altri corpi azotati, con assenza di ritenzione aromatica, e in un secondo periodo nel quale accanto a una ritenzione ureica esiste anche una ritenzione aromatica più o meno spiccata.

Cosa avvenga in questo momento non è facile stabilire, ma da quanto l'esperienza e le osservazioni cliniche hanno messo in evidenza, che cioè ad una ritenzione aromatica alta e costante segue rapidamente un vero tracollo delle condizioni soggettive ed obbiettive del paziente, si sarebbe tratti ad invocare un altro fattore accanto a quello della semplice impermeabilità renale; e precisamente una iperproduzione di corpi aromatici. Tale iperproduzione potrebbe avvenire o nell'intestino, come si verifica in condizioni normali (ipotesi questa suffragata dalle stesse condizioni morbose extrarenali in cui si ha aumento delle sostanze aromatiche), oppure addirittura nel ricambio intermediario dei tessuti, profondamente alterato. Starebbero in appoggio di questa seconda ipotesi il fatto che detti corpi aumentano anche quando i vomiti insistenti impediscono al malato l'assunzione di cibo, e il fatto che neppure la dieta esclusivamente atossica, priva cioè di proteine a nucleo aromatico riesce a diminuirli. Altri dati che conforterebbero tale modo di vedere sarebbero rappresentati dall'aumento dell'azoto totale eliminato, dal dimagramento spiccato e progressivo, indici della aumentata disintegrazione proteica e da tutte le complesse modificazioni ematochimiche dell'organismo (a carico dell'equilibrio minerale, della riserva alcalina, del pH del sangue) che contemporaneamente si verificano (Cugnini). Su questo problema però, di cui si comprende facilmente l'importanza anche dal punto di vista terapeutico, allo stato attuale delle nostre cognizioni non si possono formulare che delle semplici ipotesi.

*
* *

Dopo quanto abbiamo riferito, prima di trarre delle conclusioni, ci sembra che tale problema debba essere studiato sotto un duplice punto di vista: qualitativo e quantitativo.

Considerata dal lato qualitativo la ritenzione aromatica ha un valore notevolissimo. Quantunque non si possa negare quello che taluni AA. hanno dimostrato, che un certo aumento dei corpi aromatici nel sangue si può avere anche in circostanze che non compromettono affatto, oppure solamente in maniera modesta, la funzionalità renale, tuttavia un tale aumento in questi casi è sempre di grado moderato, transitorio, e per di più queste cause extrarenali sono di solito facilmente diagnosticabili dal lato clinico. Solamente una compromissione dell'emuntorio renale, specialmente se di notevole gravità, è suscettibile di dare una ritenzione aromatica elevata, e quello

che più conta, duratura. Una ritenzione aromatica può dunque praticamente ritenersi esponente di una compromissione renale.

E quando questa ritenzione esiste, quale valore assume da un punto di vista quantitativo? Permette essa una valutazione quantitativamente esatta, è in altre parole lo specchio fedele del grado di impermeabilità renale? Poichè la ritenzione di ogni sostanza è essenzialmente subordinata all'esistenza di due fattori, dei quali l'uno costituito dalla funzionalità renale, l'altro dalla quantità con cui questa sostanza si produce e viene offerta al rene per l'eliminazione, a noi pare che il fattore produzione non possa venire trascurato; e questo fattore deve essere preso in considerazione anche per quanto riguarda i corpi aromatici.

La loro produzione infatti non è costante nell'organismo, essendo legata a molteplici fattori, a loro volta individualmente variabili, che si possono dividere in due gruppi.

1) Fenomeni che si svolgono nell'interno dell'intestino e che riguardano il suo contenuto, cioè fenomeni « intraintestinali ».

2) Fenomeni concernenti la penetrazione attraverso alla parete intestinale di queste sostanze contenute nella sua cavità, fenomeni essenzialmente di assorbimento, o « transintestinali ».

I fenomeni che si svolgono nell'interno dell'intestino si possono a loro volta distinguere sempre schematicamente, in quattro gruppi: *a*) ingesti alimentari normali; *b*) secrezioni anormali intraintestinali; *c*) microbismo intestinale; *d*) stato del transito.

A) — L'alimentazione del soggetto ha una influenza essenziale sulla produzione dei corpi aromatici, fenoli ed indacano, in quanto che è in relazione diretta con le fermentazioni e putrefazioni intestinali. E l'alimentazione non solo va considerata dal lato quantitativo, nel senso che l'ingestione di un eccesso di sostanze idrocarbonate o albuminoidi, soverchiando il potere digestivo, aumenterà in un caso le fermentazioni e nell'altro le putrefazioni, in rapporto con residui alimentari penetrati nel colon; ma anche dal lato qualitativo, cioè secondo i regimi. I lavori al riguardo sono numerosi: sono note le ricerche di Tessier, Metchnikoff, Underhill, Simpson, Maillard, Percher, Labbè e Vitry e di molti altri, la cui esposizione completa può essere trovata nella memoria di Maillard, nel « Dictonnaire de Phisiologie » di Richet. Così ad esempio, il regime latteo si accompagna in generale, quando è ben tollerato, ad una scarsa produzione di indacano, che può arrivare fino alla totale scomparsa mentre la produzione dei fenoli viene assai meno influenzata (Achard e Codounis).

B) — All'infuori dei residui alimentari sfuggiti alla digestione, le putrefazioni intestinali possono trovare la loro sorgente nelle secrezioni albuminose dell'intestino e delle ghiandole digestive, e nei prodotti della desquamazione epiteliale. Questa origine è, allo stato normale, sufficiente per mantenere un certo grado di putrefazione e una certa produzione di sostanze aromatiche anche in individui a digiuno prolungato (Cantelli, Müller, Nencki). Se per una causa qualunque le produzioni albuminose dell'intestino vengono ad aumentare (p. es. enteriti) si capisce come la produzione delle suddette sostanze possa essere notevolmente aumentata.

C) — Lo stato del microbismo intestinale gioca una parte importante nella genesi dei veleni intestinali. Così in generale gli stipiti del Coli hanno

essenzialmente la proprietà di formare indolo, e la funzione indologena può esaltarsi notevolmente, come può esaltarsi il potere patogeno; il b. Perfringens, il b. Proteus, il b. Aminophilus hanno essenzialmente potere fenologeno. Bisogna notare però che nelle associazioni microbiche, la vita in simbiosi può aumentare in proporzioni considerevoli le proprietà e le funzioni biochimiche dei batteri.

D) — La quantità di sostanze aromatiche fabbricate dall'intestino dipende egualmente, in larga misura, dalle condizioni di transito nel colon. Quanto più la traversata è rapida, tanto meno i batteri hanno tempo di esercitare la loro azione; le fermentazioni e le putrefazioni sono quindi ridotte. Al contrario, il ristagno del bolo fecale nel colon in seguito a cause varie, come atonia, ptosi, tumori, esalta l'azione microbica. Lo stesso avviene per un transito rallentato, che favorisce le putrefazioni e la genesi delle sostanze che ne derivano, amine, fenoli, indolo. Nei ruminanti, la traversata colica rallentata per l'esistenza di un colon lungo e ampio, si traduce in una abbondante eliminazione di sostanze aromatiche con l'urina. Al contrario il Pteropus medius, che è un pipistrello frugivoro delle Indie il cui colon è rudimentale, possiede un tubo digerente pressochè sterile e non fabbrica sostanze aromatiche (Metchnikoff). Riguardo ai fattori transintestinali, o di riassorbimento, è intuitivo quali siano le condizioni che possono modificarlo ed è inutile dilungarsi ulteriormente.

In corso di ritenzione aromatica, dopo quanto abbiamo detto, si può dunque assistere a delle cadute notevoli del tasso aromatico, in rapporto ad una diminuita produzione. In senso inverso, si possono vedere delle notevoli elevazioni e fluttuazioni, senza che nulla appaia modificato dal lato renale. Noi possiamo anche talvolta, con il nostro intervento diretto, e indipendentemente da ogni modificazione renale, aumentare o diminuire detta ritenzione (Becher). Noi restiamo perfettamente convinti che i corpi aromatici, fenolo e indacano in particolare, meritino di essere iscritti tra quelle sostanze azotate che un rene male permeabile è suscettibile di ritenere; che quando la barriera renale si innalza davanti all'urea, all'acido urico, alla creatinina, e questa barriera è grave, essa si alzi verosimilmente anche davanti ai corpi aromatici; quantunque bisogna ancora determinare il posto che i corpi aromatici occupano nella scala cronologica delle ritenzioni azotate, se pure una scala si può fare. Però noi crediamo che solamente a patto di poter realizzare una produzione costante e regolare di dette sostanze, il decorso del loro tasso sanguigno potrebbe servire come controllo sicuro dello stato di permeabilità renale. Praticamente invece questa produzione è essenzialmente variabile, essendo funzione di tutti quei fattori che sopra abbiamo illustrato, fattori per nulla affatto costanti e capaci di ampie oscillazioni. Il rene non può eliminare o ritenere che le sostanze che gli vengono offerte, e nella proporzione con cui gli vengono offerte, come l'esperienza di ogni giorno ci conferma. Di modo che ci sembra di poter riprendere, senza cambiare una parola, la frase con cui Giraud conclude un lavoro comparso nel *Journal Médical Français* del 1930: « L'indice aromatico, fenolico o indolico, poichè esprime la ritenzione di un prodotto irregolare e variabile del metabolismo proteico, è suscettibile di variare troppo largamente per fattori extrarenali, perchè possa essere preso come test diagnostico e prognostico sicuro ed equilibrato della impermeabilità del rene! ».

Ed anche Thiers, che nel 1931 ha criticato questa frase, ha tuttavia

espresso alcune righe più avanti una opinione che è perfettamente in conformità con quella di Giraud, quando scrive: « ... la ritenzione aromatica (indossile) è governata per lo meno da due fattori: da una parte l'impermeabilità del rene, dall'altra la quantità fabbricata dall'organismo... ». Cosicchè non c'è motivo di mantenere gli entusiasmi di Tchertkoff e di quanti altri affermano « essere la ritenzione aromatica un segno più fedele di insufficienza che non l'azotemia, perchè la ritenzione dell'urea può presentare delle variazioni ingannevoli che non si ritrovano invece nella ritenzione aromatica ». Anche questa invece è soggetta a cause di variazione extrarenali, e per di più su di essa agisce il tipo e il grado di insufficienza renale.

Da tutto questo però l'importanza clinica della constatazione di una ritenzione aromatica non viene per nulla sminuita. Abbiamo visto precedentemente, parlando del suo valore da un punto di vista qualitativo, come praticamente essa possa considerarsi *espressione di una insufficienza renale*. Ma in quale tipo e in quale stadio di essa si avvera la riduzione aromatica? Se consideriamo quanto abbiamo detto riferendo le osservazioni dei diversi AA. e nella illustrazione dei casi da noi riportati, possiamo giungere alle seguenti

Conclusioni.

Nelle glomerulonefriti acute non esiste in genere ritenzione aromatica, a meno che non si tratti di anuria od oliguria spiccatissima, che logicamente corrispondono a una soppressione completa, o quasi, della funzione renale. Solo a questa condizione si può verificare una aromatemia, ma in genere di carattere transitorio, scomparendo essa rapidamente con il ripristinarsi della diuresi e quindi con il miglioramento della lesione renale; talvolta però si può notare, come abbiamo dimostrato per l'indacano in un nostro precedente lavoro, un ritardo nell'eliminazione oraria, espressione probabilmente di uno stato di insufficienza parziale del rene. Una ritenzione aromatica che persista, e peggio ancora, che si elevi progressivamente, sta a significare invece che la lesione renale è gravissima ed irreversibile: e quindi fatale a più o meno breve scadenza.

Anche nella nefrosi, conformemente a quanto hanno osservato diversi AA. non esiste una vera ritenzione aromatica.

Nelle nefriti croniche la ritenzione aromatica si comporta diversamente. In taluni casi manca completamente e a lungo, pur essendo gli altri dati ematochimici più o meno alterati; in altri invece esiste e raggiunge anzi valori elevati e persistenti, quando non sono progressivi. Sono questi in genere i casi che evolvono rapidamente verso l'uremia genuina, quando questa non sia già in atto; quelli cioè in cui la compromissione renale è giunta al suo ultimo stadio, alla insufficienza assoluta, che necessariamente conduce a profondi turbamenti della biochimica e delle funzioni di ogni altro apparato — giacchè l'organismo deve essere considerato come un tutto unitario —, e quindi a condizioni incompatibili, sia pure dopo un periodo più o meno lungo, con la vita dell'individuo. Il comportamento dei corpi aromatici presenta dunque nello studio delle nefropatie una grande importanza in quanto ci permette di dividere la insufficienza renale in due grandi periodi: in un primo periodo in cui c'è ritenzione ureica solamente, e in un secondo periodo in cui, accanto alla ritenzione ureica, c'è anche ritenzione aromatica.

E questo fatto dimostra come probabilmente la permeabilità renale possa venire frazionatamente e progressivamente lesa; concetto questo del resto già svolto da Volhard, il quale intendeva l'insufficienza renale come

un susseguirsi a tappe di una serie di alterazioni a carico della attività funzionale del rene. Dato che questa attività comprende funzioni separate e diversamente importanti, si comprende come essa possa venire meno sia a tutte le funzioni nel medesimo tempo, il che si verifica solamente nella anuria, sia diventare incapace a gradi e tappe successive, diverse per gravità e quindi anche per aspetti clinici.

In questa possibilità di dividere l'insufficienza renale in due periodi, noi riteniamo consista essenzialmente il valore diagnostico e prognostico dello studio dei corpi aromatici. Nel primo periodo detto studio ha un interesse più che altro indiretto, direi quasi negativo, in quanto che, se ci permette di escludere la morte per uremia, non ci dà modo di valutare e seguire l'evoluzione della insufficienza renale, poichè intanto il comportamento dell'urea è nettamente superiore. Nel secondo periodo invece assume un valore grandissimo anche nei confronti dell'azotemia, che passa almeno in parte in seconda linea, poichè ci rivela che la insufficienza renale è giunta a uno stadio di gravità tale da essere irrimediabile, e ci permette di valutarlo meglio di quanto non ce lo consenta il comportamento dell'urea.

Taluni AA. (Lemesic e Joanovic) hanno tentato anzi di stabilire un certo rapporto tra urea e sostanze aromatiche, onde ottenere un indice prognostico. A questo intento hanno legato in alcuni conigli le arterie renali in modo da provocare l'uremia, e hanno poi tracciato le curve con cui aumentano nel sangue l'urea e i corpi aromatici. Risulterebbe dalle loro ricerche che si avrebbe una prognosi favorevole nella patologia umana in tutti quei casi in cui la RX non sorpassa il valore della curva sperimentale per quel determinato tasso di urea. Abbiamo visto però come non ci siano tra questi corpi che dei rapporti piuttosto vaghi ed incostanti, e come la RX a causa del suo determinismo chimico non possa seguire il comportamento dell'urea, per cui non ci sembrano accettabili le conclusioni dei detti AA., senza contare che quanto si riscontra lavorando sugli animali non sempre è riferibile esattamente all'organismo umano, e che tradurre in rigide cifre dei complessi biologici è forse alquanto azzardato. Quello però che si può ritenere, abbandonando ogni schematismo e ogni curva, è che in genere una forte distanza tra urea e RX è di migliore prognosi che una distanza piccola dovuta all'altezza della RX; e questo perchè l'insufficienza denunciata da un alto tasso di urea non è così fatale come quella svelata da una alta reazione xantoproteica. E qui lo studio dei fenoli assume una particolare importanza in rapporto alla loro elevata tossicità.

Per tutto questo noi riteniamo che la ricerca dei corpi aromatici possa degnamente ed utilmente avere il suo posto nello studio delle nefropatie; ma notiamo anche che nessuna delle sostanze qui prevalentemente studiate (fenoli-indacano) presenta doti particolari tali da essere preferita in modo speciale alla valutazione globale di esse, quale avviene per mezzo della reazione xantoproteica, fatto questo che non può sorprenderci, quando si pensi alla capricciosità e irregolarità del modo con cui si formano.

Logicamente ci sembra che la reazione xantoproteica, per le sue indubbie qualità di semplicità e rapidità, alla portata di qualsiasi medico pratico, sia ancora quella a cui debbono rivolgersi le nostre preferenze; e che essa possa degnamente entrare nello studio e nella diagnostica delle nefropatie, per la sua capacità di dare dei responsi che integrano gli altri dati forniti dal laboratorio, in modo da renderlo nel suo insieme più consono ai dati clinici, e

più utile alla sua applicazione al letto dell'ammalato, lasciando agli Istituti appositamente attrezzati l'analisi più minuta della ritenzione aromatica.

RIASSUNTO.

Dopo alcune considerazioni generali sui corpi aromatici, riguardanti la loro tossità, la loro origine, il loro metabolismo, l'A. ha ricercato il loro modo di comportarsi in una serie di nefropazienti, studiandoli sia complessivamente per mezzo della RX, sia singolarmente (fenolo-indacano-indolo e scatolo). In complesso risulta che nessuno dei corpi isolatamente studiati presenta vantaggi pratici notevoli in confronto alla loro determinazione globale; e che il comportamento dei corpi aromatici, pur non essendo criterio rigorosissimo per valutare esattamente il grado di insufficienza renale, ha nondimeno una importanza pratica notevolissima, in quanto permette la divisione di essa in due periodi ben distinti, di significato diagnostico e prognostico profondamente diverso.

BIBLIOGRAFIA.

Aiazzi-Mancini. Arch. scienze med., 1927, n. 7, febbraio.
Arnaudo. Prensa méd. argent., 1934, n. 32, pag. 1476; n. 33, pag. 1524.
Baar. Med. Journ. and Record, maggio 1925. Cit. da Carbini.
Becher. Deut. Arch. f. klin. Med., 1924, Bd. 145, pag. 22.
Id. Zeit. f. inn. Med., 1925, n. 17, pag. 369.
Id. Münch. med. Woch., 1924, n. 46-48.
Id. Ibid., marzo 1928, pag. 465.
Id. Ibid., 1930, n. 11, pag. 477; n. 12, pag. 432.
Becher-Litzner-Täglich. Ibid., 1925, pag. 1676.
Becher-Litzner-Donecke. Ibid., 1925, n. 47, pag. 2009; 1927, n. 39, pag. 1656.
Becher-Koch. Deut. Arch. f. inn. Med., 1925, Bd. 148, pag. 10.
Becher-Litzner-Täglich. Zeit. f. Klin. Med., 1926, Bd. 104, pag. 195.
Brugi. Policlinico, Sez. Med., n. 9-10, 1924.
Cabrini. Morgagni, n. 45-47, 1926, con amplia bibliografia.
Cantelli. *L'indolo e i suoi derivati.* Vallardi ed., 1914.
Casanova. Diagn. e tecnica di labor., 1933, 10.
Castex e Arnaudo. La Prensa méd. arg., 1934, n. 33; 1936, n. 10, con bibliogr.
Cipriani e Ferrero. Arch. scienze med., fasc. V, 1927.
Cugnini. Arch. pat. e clin. med., XV, 106, luglio 1935.
De Gaetani e Consoli. Haematologica, XVII, 1936, pag. 77.
Desbordes. Bull. sciences pharm., giugno 1934, pag. 402, con bibliogr.
Guillaumin. Diagn. e tecnica labor., vol. VI, n. 11, 1935, pag. 905.
Giraud M. Journal Méd. franç., 1930, T. XIX, pag. 329.
Id. Thèse de Montpellier, 1917.
Grigaut-Serane-Brechnir. Journ. Méd. franç., 1933, n. 7, pag. 230.
Haas. Münch. med. Woch., 1915, n. 31, pag. 1043; 1917, n. 4, pag. 1363.
Id. Deut. Arch. f. klin. Med., 1916, 119, pag. 177.
Hervieux. Compt. rend. Soc. de Biol., 1909, 56, pag. 352.
Hoppe-Seylers. Zeit. f. phys. Chem., 1915, 94, pag. 79-104.
Klein. Med. Klin., 1923, n. 22; 1925, n. 22.
Jolles. Zeitschr. f. phys. Chem., XCIV, 1920.
Laroche-Desbordes. Ann. de méd., 1932, XXXI, pag. 349.
Labbé-Vitry. Société de Biol., 1907.
Marcolongo. Giorn. di Clin. Med., XII, 1935, pag. 123, con bibliografia.
Marillard. *Dict. de physiologie.* Richet, T. IX, pag. 132.
Marin. Policl., Sez. Med., 1922, n. 4.
Metchnikoff. Ann. Inst. Pasteur, T. XXII, 1908; XXIV, 1910; XXVII, 1913; XXVIII, 1914.
Michetti. Folia chimica, clinica e microsc., marzo 1927. (Citato da Cabrini).
Migliardi. Boll. it. Soc. Biol. sper., vol. IX, n. 8, 1935, pag. 636.
Obermayer-Popper. Zeit. f. klin. Med., 1911, LXXII, pag. 33.
Pinelli. La Clin. Med. It., LXVIII, 1937, pag. 371.
Polayes-Eckert. Journ. Lab. a. clin. Med., 20, n. 7, 1935, pag. 681.

RONDONI. *Biochimica*. UTET, 1933.
ROSEMBERG. Münch. Med. Woch., 1916, n. 4, pag. 117.
ID Arch. f. exp. Pat. und Pharm., LXXIX, 43, 1916, pag. 265; 1920, n. 86, pag. 16.
ID. Deut. Arch. f. klin. Med., 1927, pag. 472.
SCAGLIONI. La Clin. Med. it., 1934, n. 11.
SERANE-MAIRE. Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 24 marzo 1933, n. 11.
SZOUR. Deut. med. Woch., n. 8, 18 novembre 1927. (Cit. da CABRINI).
STRAUSS-HUELSE. Zeit. f. ges. exp. Med., vol. XXXIX, 1924.
SUPINO. Baglivi, 1937, 3.
ID. Gior. di Clinica Medica, 1937.
THIERS. Journ. méd. Lyon, aprile 1931, n. 271, pag. 241.
ID. Compt. rend. Soc. biol. Lyon, 1930, 103, pag. 91; 1931, 107, pag. 162.
TCHERTKOFF. Deut. med. Woch., 1914, n. 36.
ID. Rev. méd. Suisse Rom., 1917, n. 38, pag. 487.
UNDERHILL e SIMPSON. Journ. Biol. Chem., 1920, XLIV, pag. 69.
VOLTERRA. Rivista Clinica med., 1928, n. 12, con bibliogr.
WALDORP. Semana Médica, 27 maggio 1927 - 1 giugno 1933.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA E METODOLOGIA CLINICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. Sen. NICOLA PENDE

L'ossigenoterapia e la sua influenza sul metabolismo basale e sulla eritropoiesi.

Dott.ssa SELLINA GUALCO, assistente.

La storia dell'ossigeno-terapia comincia con Priestley (1774), il quale fu il primo ad usarla sotto forma di inalazioni; però il primo uso veramente terapeutico dell'ossigeno si fa risalire a Thomas Beddoes nel 1798, dopo la quale epoca, attraverso alti e bassi di favori e di sfavori, sopratutto legati ai mezzi poco comodi e poco economici di produzione dell'ossigeno che ne facevano un gas di prezzo troppo elevato, l'ossigeno-terapia prendeva a poco a poco un'importanza considerevole e diventava una panacea mondiale.

I metodi di somministrazione dell'ossigeno. — La prima via adoperata è stata quella *respiratoria* mediante il sistema della « camera di ossigenazione », specie di cassone chiuso in cui veniva prima posto il malato e poi introdotto dell'ossigeno sotto leggera pressione. Dello stesso tipo è la « tenda ad ossigeno » che ora ha preso una considerevole estensione nell'America del Nord e che consiste in una specie di campana di caoutchout, sospesa al disopra del letto del malato, ad un contenuto costante di ossigeno e di anidride carbonica. Tutti questi sistemi richiedono un apparato ingombrante e complicato, per cui oggi, nel campo dell'ossigeno-terapia per via respiratoria, il sistema più comunemente impiegato è quello della « maschera ad ossigeno » che permette un uso urgente ed una grande economia di gas.

La somministrazione dell'ossigeno col metodo dell'*iniezione sottocutanea* risale al 1780 (Spallanzani); la introduzione per *via endovenosa* si deve al Nyster (1811); infine nel 1898 Meigno adoperava la *via intraperitoneale* per il trattamento delle asciti.

La via endovenosa è stata usata con successo negli anni seguenti, con la costruzione persino di apparecchi appositi (ossigenatore di Bayeux) ed usando dosi anche forti nelle più svariate forme morbose; però il maggiore sviluppo è stato dato alla ossigeno-terapia per via ipodermica, data la sua più grande facilità di applicazione ed il minor pericolo di inconvenienti.

Applicazioni dell'ossigeno-terapia. — Il campo più vasto di applicazione dell'ossigeno-terapia, soprattutto per via ipodermica, è rappresentato dagli stati asfittici dovuti alle più svariate cause morbose (asfissia per ostacoli meccanici, per alterazioni polmonari, per turbe respiratorie d'origine nervosa riflessa o tossica, per alterazioni del sangue di origine tossica o anemica, ecc.); poi è stata usata nelle malattie del ricambio, della pelle, delle ossa e delle articolazioni e nelle malattie tubercolari sopratutto per la cura delle emottisi (Latinne, Costa, Brincourt, Frola, Magliano ecc.). È stata sperimentata in ginecologia, in pediatria, in chirurgia e in tutte le forme morbose aventi come base un turbamento dell'equilibrio acido-basico (diabete, tetania ecc.): con questo concetto è stata quindi suggerita anche nel trattamento della fatica. Devo ricordare infine i tentativi svolti in questo ultimo decennio nel trattamento del cancro, dopo che Fischer e Anderson (1926) avevano constatato che l'ossigeno è capace di distruggere le cellule sarcomatose: la questione deve ritenersi però ancora allo studio.

Ricerche sperimentali sulla influenza della ossigeno-terapia per via ipodermica. — Le esperienze eseguite per arrivare alla interpretazione dei meccanismi fisiologici di azione dell'ossigeno introdotto per via sottocutanea non sono sino ad ora molto numerose; il primo lavoro di fisiopatologia su questo argomento può essere considerato quello di Bernabei (1900), il quale ha osservato che la somministrazione di ossigeno nei conigli diminuisce la frequenza respiratoria per diminuzione del CO^2 espirato, eccita la eritropoiesi ed il sistema nervoso ed aumenta il peso del corpo. Particolarmente oggetto di ricerca è stata la influenza che l'ossigeno svolge sulla respirazione, sul cuore e sul contenuto gassoso del sangue, per spiegare l'azione benefica svolta nel trattamento delle anossiemie: le conclusioni a cui si è giunti sono queste: che l'ossigeno rende più fluido il sangue reso troppo viscoso per un eccesso di CO^2, come si ha appunto nelle asfissie, per cui diminuisce beneficamente la pressione e rallenta il circolo (Dresca e Valter, Meyer e Gottlieb, Hoffmann, Simon, Dautrebande e Haldane).

Ricerche molto limitate sono state eseguite sui rapporti tra somministrazione di ossigeno e riserva alcalina (Paolozzi); infine sulla influenza che la ossigeno-terapia esercita sulla emopoiesi (Sellier, Bernabei, Fichez, Dresca e Valter).

Le incertezze e le lacune esistenti ancora nel campo dello studio dei meccanismi fisiologici della ossigeno-terapia, ed il desiderio di portare un piccolo contributo a questo importante problema terapeutico, mi hanno indotta ad istituire una serie di ricerche, intese sopratutto a dare un po' di luce su uno dei lati completamente inesplorati dell'argomento.

Piano delle ricerche e tecnica.

Mi sono proposta di studiare la influenza che la ossigeno-terapia sottocutanea svolge sul ricambio energetico della materia, ovverossia sul metabolismo basale, espressione dello stato dei processi di combustione dell'organi-

smo; ricerca sulla quale non mi è stato assolutamente possibile trovare nella letteratura alcun, benchè minimo, riscontro bibliografico.

A questa indagine ho creduto utile associare lo studio delle modificazioni ematologiche in seguito alla somministrazione di ossigeno, sopratutto perchè tale ricerca non riscuote, presso i pochi Autori che se ne sono finora occupati, concordanza di reperti.

I soggetti, sui quali ho svolto le mie indagini sono divisi in tre gruppi:

1) un gruppo di soggetti assolutamente *sani*, esenti da manifestazioni morbose in atto, completamente *normali* sopratutto (dato lo scopo delle mie ricerche) per ciò che riguarda le condizioni del metabolismo organico (non magrezza od adiposità, ma stato di eutrofismo generale) e della emopoiesi (non stati anemici, clorotici, pletorici, iperglobulici ecc.);

2) un gruppo di soggetti affetti da *ipertiroidismo patologico* (sopratutto morbo di Flajani-Basedow), necessariamente presentanti un aumento notevole del metabolismo basale (condizioni ematiche non particolarmente modificate);

3) un gruppo di soggetti affetti da *ipotiroidismo* (uno di essi con vero stato mixedematoso), e perciò aventi metabolismo basale molto basso (anche in questi la emopoiesi appariva normale).

In ognuno di questi soggetti ho eseguito la determinazione del metabolismo *basale* (e cioè a digiuno ed in istato di completo riposo fisico) e la valutazione del tasso emoglobinico, del numero dei globuli rossi e del valore globulare prima e dopo la somministrazione di ossigeno.

Ho curato in modo speciale che tali soggetti fossero sottoposti alla ossigeno-terapia, continuando a permanere nel loro solito ed abituale regime di vita (venivano perciò curati ambulatoriamente), e questo per evitare la influenza benefica che avrebbe potuto esercitare sul loro trofismo e sulla loro emopoiesi la degenza nell'Istituto, con una vita di maggior riposo, forse anche in condizioni di migliorata igiene e di alimentazione più congrua.

È ovvio che tali soggetti non furono sottoposti a nessun'altra cura durante tutto il periodo della ossigeno-terapia.

Essendo la mia casistica rappresentata tutta da soggetti di sesso femminile, credo opportuno aggiungere che mi sono preoccupata anche, ed in modo speciale, che le ricerche fossero eseguite per ogni soggetto sempre alla stessa epoca rispetto al periodo mestruale, facendo in modo cioè che la mestruazione cadesse sempre alla metà del periodo di trattamento.

Con questa avvertenza necessarissima, date le influenze che lo stato mestruale nella donna esercita sulla sanguificazione e più ancora sulle funzioni metaboliche, ho potuto far sì che le ricerche prima e dopo la cura fossero eseguite nelle stesse condizioni fisiologiche per ogni soggetto.

Il metabolismo basale è stato ricercato con l'apprecchio di Langlois, in uso presso il nostro Istituto, il quale permette di calcolare per ogni determinazione (accanto al metabolismo basale espresso per cento) anche l'aria respirata in 1 ora, la quantità di CO^2 emessa e di ossigeno assorbito, il quoziente respiratorio reale (particolarmente interessante per le nostre ricerche) e le calorie sviluppate dal soggetto in esame per mq. di superfice corporea in 1 h.

In quasi tutti i soggetti la determinazione è stata ripetuta anche due o tre volte, per arrivare al valore più esatto possibile e per eliminare la influenza psichica che tale genere di ricerca molto spesso esercita la prima

volta, specialmente su soggetti facilmente emotivi, come sono, per esempio, quelli affetti da iperfunzione della ghiandola tiroide.

Accanto al metabolismo basale ho determinato per ogni soggetto il tasso emoglobinico (apparecchio di Sahli) ed il numero dei globuli rossi (da cui necessariamente il valore globulare), ricerca anche questa che mi è stato facile ripetere parecchie volte, onde giungere ad un valore medio che ho considerato il più attendibile di tutti.

Eseguite queste ricerche, ho intrapreso per ogni caso la ossigeno-terapia ipodermica, consistente nella somministrazione a giorni alterni di 200 cc. di ossigeno nel sottocutaneo della regione antero-laterale della coscia, con un complesso di 10 iniezioni — 2000 cc. di ossigeno introdotto — durata del trattamento: 20 giorni.

Per l'introduzione dell'ossigeno mi sono servita dell'apparecchio per pneumotorace del De Martini a cui ho tolto naturalmente il manometro e perciò consistente in un rubinetto a tre vie comunicanti con una bombola ripiena di ossigeno, con una siringa della capacità di 50 cc. e con un ago un po' grosso introdotto nel sottocutaneo della coscia.

Con una opportuna manovra del rubinetto la siringa può essere messa in comunicazione, successivamente, prima con la bombola di ossigeno e poi con l'ago, per cui è facile aspirare il gas ed introdurlo nel sottocutaneo.

La iniezione deve essere praticata lentamente, almeno all'inizio, per non distendere troppo violentemente i tessuti e quindi per non provocare dolore (dolorosa appare infatti specialmente la introduzione dei primi 50 cc.), inoltre per evitare un eventuale pericolo di embolia nel caso di lesioni vasali.

Devo sinceramente affermare che in nessuno dei miei soggetti sottoposti al trattamento, la iniezione di ossigeno ha determinato mai disturbi di sorta (nè ascessi, nè ingorghi, nè ritardi di assorbimento); usando le avvertenze già accennate, la somministrazione è stata sempre benissimo tollerata; il tempo migliore e più adatto per un assorbimento completo si è dimostrato essere quello di 48 ore (iniezione a giorni alterni).

Terminato il trattamento e trascorse 48 ore dopo l'ultima iniezione (per evitare gli effetti immediati che la somministrazione di ossigeno può provocare), ho ripetuto per ogni soggetto la determinazione del metabolismo basale e dei valori cromocitoematici.

I risultati ottenuti in tutte le esperienze sono apparsi così concordi ed hanno rivelato un comportamento così uniforme in tutti e tre i gruppi di soggetti, che mi pare possano essere presi in considerazione con un certo interesse.

Tale concordanza è stato il motivo essenziale che mi ha permesso di limitare al numero di 14 i casi sottoposti all'esperienza.

Esposizione dei risultati.

Per rendere più chiara la lettura dei risultati e più facile la visione complessiva di essi, ho creduto opportuno riunire i protocolli delle esperienze in tavole riassuntive, una per ogni gruppo, e costruire delle grafiche raffiguranti, in modo molto dimostrativo ed evidente, mediante colonnine bianche e nere di varia altezza, le modificazioni del fenomeno prima e dopo la cura.

Ed ora vengo alla esposizione dei risultati.

TAVOLA I.

Comportamento del metabolismo basale e del sangue prima e dopo l'ossigenoterapia nei soggetti normali.

Nome e Cognome	Epoca della ricerca	METABOLISMO BASALE									SANGUE		
		aria an I h	CO^2 %	O^2 %	O^2 assorbito	CO^2 in I h	O^2 in I h	calorie per m^2 in I h	Q. R. r	M. B. %	Hb	Gl. rossi	Valore globulare
V. Uliana . . .	prima	284.35	3.4	17	3.90	9.67	11.47	37.8	0.843	+ 2	0.80	4.150.000	1
	dopo	324.50	2.1	18 40	2.50	6.81	8.45	27.2	0.806	— 2.5	0.88	4 650 000	0.95
D. A. Claudia .	prima	356.07	3.0	17.9	3.00	10 68	10.68	38	1.0	+ 2.6	0.87	4 390.000	1
	dopo	315 49	2.6	17.8	3.10	8.20	10.19	35.20	0 805	— 7.1	0 98	4.600.000	1
P. Maria . . .	prima	373.38	2	17.9	3 00	7.47	12.16	37.46	0.614	+ 1.2	0.90	4.400.000	1
	dopo	332.33	3.0	17.6	3.30	9.97	11.24	37.04	0.887	+ 0.1	0.95	4.800 000	0.97
C. Nicolina. . .	prima	339.36	2.9	17 6	3.30	9.84	11.58	36.20	0.850	— 2.2	0.80	4.250.000	0.95
	dopo	334.52	2.9	17 6	3.30	9.70	11.41	35.55	0.850	— 4	0.97	4.870.000	1

Modificazioni del metabolismo basale prima e dopo la ossigeno-terapia sottocutanea.

L'esame accurato delle tavole (1-3-5) e delle grafiche (2-4-6) mette in evidenza in modo molto chiaro e dimostrativo che la ossigeno-terapia ha determinato in tutti i soggetti da me sottoposti all'esperienza un *abbassamento* più o meno netto e sensibile, ma *assolutamente costante del metabolismo basale*.

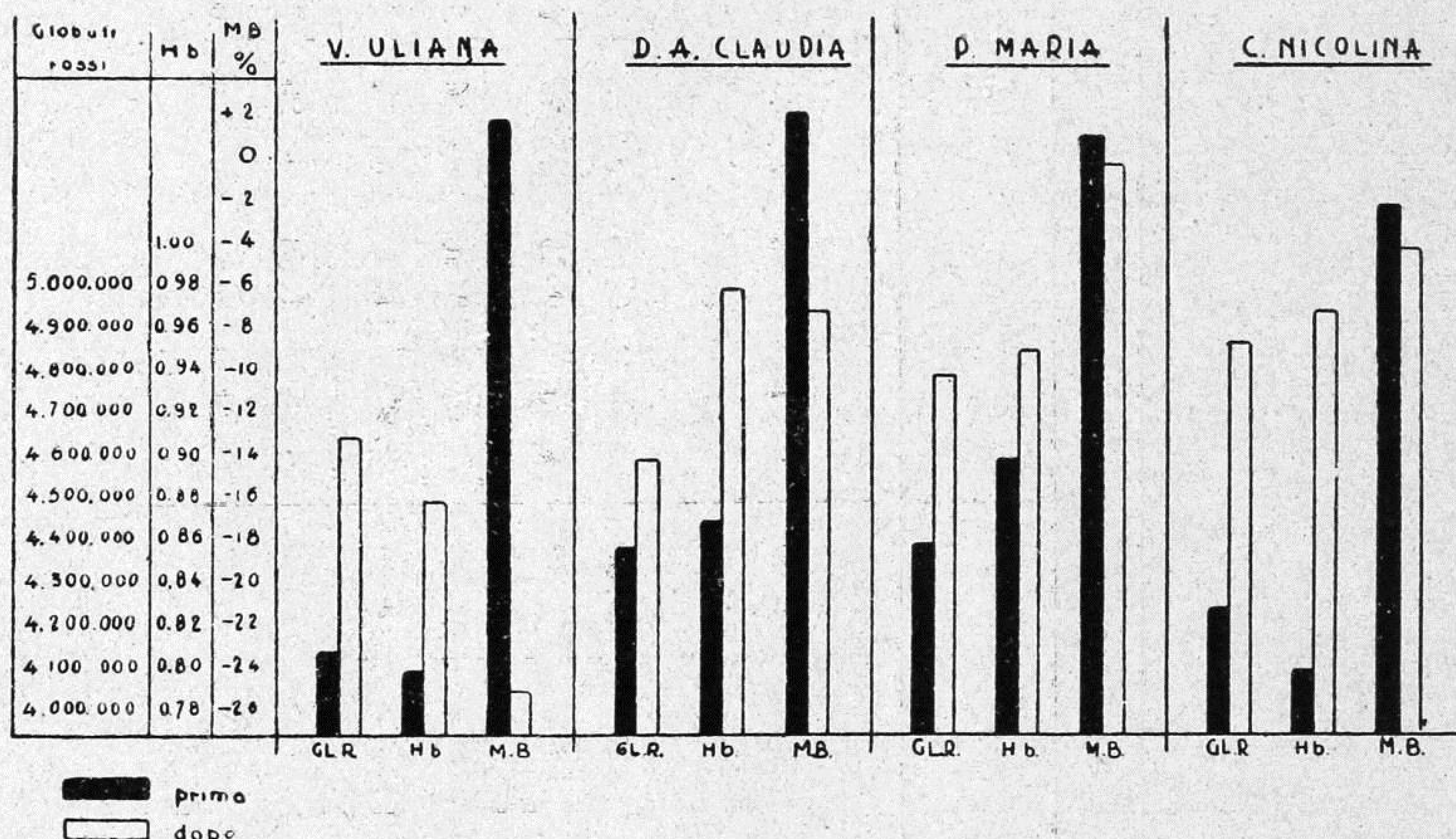
Tale constatazione è così concorde e precisa che non può essere messa in discussione.

E passerò alla esposizione del fenomeno per ogni gruppo di soggetti.

TAVOLA 2

Diagrammi sul comportamento del metabolismo basale e del sangue prima e dopo l'ossigenoterapia nei

soggetti normali



Soggetti normali. — L'abbassamento del metabolismo basale che la somministrazione di ossigeno ha determinato nei soggetti normali, è molto evidente.

L'unico caso in cui tale abbassamento, essendo meno sensibile, può rientrare nei limiti della variabilità normale nello stesso individuo, è quello rappresentato da P. Maria in cui il M. B. è sceso da + 1,2 % a + 0,1 % (vedi Tavola I).

Negli altri casi l'abbassamento è stato notevole sino a raggiungere (V. Uliana) un dislivello di 27 %.

Soggetti affetti da ipertiroidismo. — L'abbassamento del metabolismo basale che la ossigeno-terapia ha determinato nei soggetti affetti da ipertiroidismo (specialmente in quelli con morbo di Flajani-Basedow) è ancora più evidente, dato forse il valore iniziale più alto e quindi più suscettibile di essere influenzato.

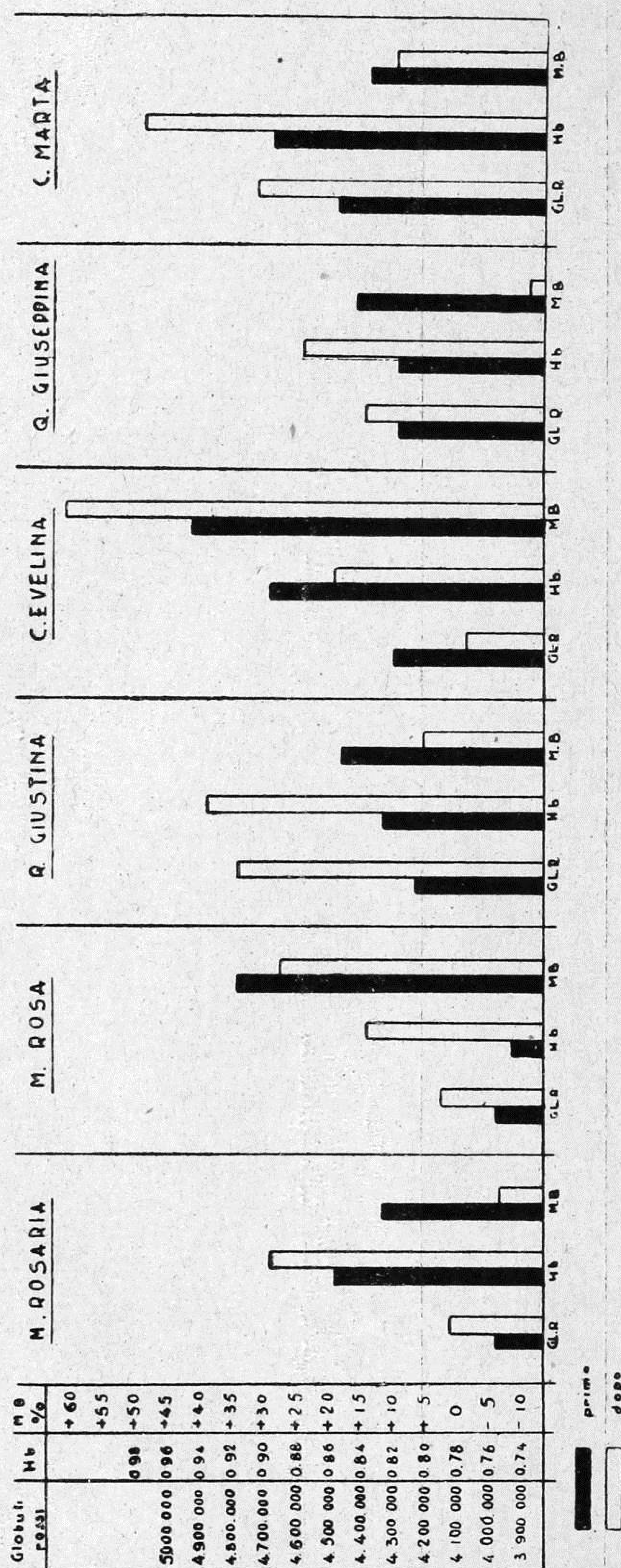
Il solo caso (l'unico negativo di tutta la casistica, anche per ciò che riguarda la influenza dell'ossigeno sulla eritropoiesi) in cui il metabolismo non si è abbassato con la somministrazione di ossigeno, anzi si è sensibilmente aumentato, è quello rappresentato da C. Evelina.

TAVOLA 3.

Comportamento del metabolismo basale e del sangue prima e dopo l'ossigenoterapia nei soggetti con ipertiroidismo.

Nome e Cognome	Epoca della ricerca	METABOLISMO BASALE									SANGUE		
		aria in 1 h	CO_2 %	O_2 %	O_2 assorbito	CO_2 in 1 h	O_2 in 1 h	calorie per m² in 1 h	Q. R. r.	M. B. %	Hb	Gl. rossi	Valore globulare
M. Rosaria. . .	prima	439.92	2.2	17.9	3.00	9 68	14.15	44.65	0.684	+ 12.5	0.86	4 000 000	1
	dopo	407 74	2.2	18.2	2.70	8.97	11 54	37.27	0.778	— 6.8	0.90	4.140.000	1
M. Rosa. . . .	prima	472.04	3.0	17.2	3.70	14.16	18.30	48.94	0.774	+ 35	0.75	4.000.000	0.93
	dopo	488.21	3.0	17.4	3 50	14.65	17.78	47.71	0.824	+ 28.9	0.84	4.160.000	0.97
R. Giustina . .	prima	476.17	3.0	17.9	3.00	14.28	14.28	43.7	1	+ 18	0.83	4.240.000	0.97
	dopo	382.27	2.9	17.5	3.40	11.03	13 52	39.57	0.820	+ 6.9	0.94	4.800.000	0 97
C. Evelina . . .	prima	429.12	2.7	17.7	3.20	11.59	13.76	51.73	0.842	+ 42	0.90	4 310.000	1
	dopo	444.50	3.1	17.5	3.40	13.78	15.48	59 38	0.896	+ 62.7	0.86	4.090.000	1
Q. Giuseppina .	prima	361.64	2.1	18	2.90	7.59	11.25	49.88	0.675	+ 16	0.82	4.300.000	0.95
	dopo	348.77	2.6	17.85	3.05	9.07	11.08	38 22	0.818	— 11.1	0.88	4.400.000	1
C. Marta. . . .	prima	403.57	2.4	17.6	3.30	9.69	14.14	41.70	0.685	+ 14.2	0.90	4.500.000	1
	dopo	360.00	2.9	17.3	3.60	10.44	13.61	41.00	0.767	+ 12.3	0.98	4.750.000	1

Ma dirò subito che si trattava di una donna affetta da morbo di Flajani-Basedow impiantatosi su un adenoma tiroideo a carattere policistico, vero e proprio struma basedowificato con fenomeni generali imponenti e gravi di tireo-tossicosi.



Tale caso clinico avrebbe dovuto — ad onore del vero — essere escluso dalla mia casistica sin dall'inizio, perchè data tale grave sintomatologia, era ovvio pensare che il disturbo notevole del ricambio non sarebbe stato certo suscettibile di modificazioni se non con la cura radicale dell'asportazione chirurgica del gozzo. Appunto per questo non ho ritenuto opportuno eliminare senz'altro questo caso dalla mia statistica e passarlo sotto silenzio: mi sarebbe stato molto facile! La negatività di esso, completamente giustificata

TAVOLA 5.

Comportamento del metabolismo basale e del sangue prima e dopo l'ossigenoterapia nei soggetti con ipotiroidismo.

Nome e Cognome	Epoca dalla ricerca	METABOLISMO BASALE									SANGUE		
		aria in 1 h	CO^2 %	O^2 %	O^2 assorbito	CO^2 in 1 h	O^2 in 1 h	calorie per m^2 in 1 h	Q. R. r.	M. B. %	Hb	Gl. rossi	Valore globulare
V. Elena . . .	prima	426.52	2.2	18.3	2.60	9.38	11.50	33.5	0.811	— 8.1	0.80	4.650.000	0.86
	dopo	341.28	2.7	17 7	3.20	9.21	11.38	33.00	0.810	— 9.6	0.87	4.890 000	0.90
I. Cecilia . . .	prima	295 02	3.3	17	3.90	9.73	12	33.15	0.812	= 9.2	0.76	4.460.000	0.86
	dopo	369.04	2.4	17.80	3.10	8.85	12.25	33	0.723	— 9.5	1 0	4.600.000	1
D. F. Renata . .	prima	290.75	2.2	18.3	2.60	6.40	18.3	41.65	0.872	—15	0.85	4.500.000	0.94
	dopo	279.85	2	18.7	2.60	5.60	6.31	36.45	0.887	—24.1	0.88	4.430.000	1
C. Lina	prmia	410.85	2.3	18.3	2.60	9.45	11.03	34.28	0.856	— 7.3	0.85	4.000.000	0.94
	dopo	310.00	2.5	18.2	2.70	7.16	10.12	33.00	0.900	—10.8	0.92	4.600.000	1

dai motivi che ho esposto, mi pare non debba infirmare menomamente i risultati delle mie ricerche.

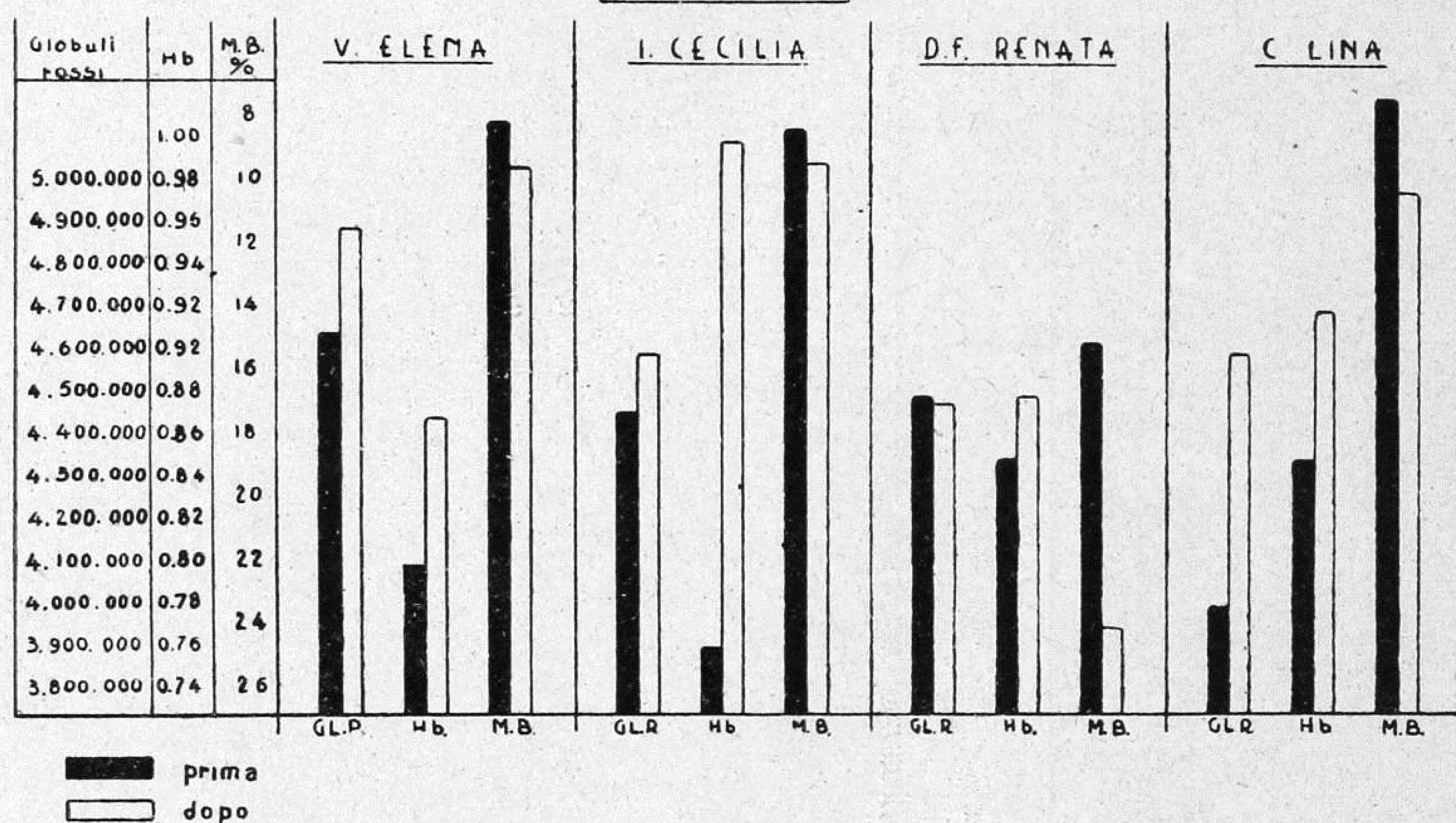
In certi soggetti affetti da ipertiroidismo l'abbassamento del metabolismo basale in seguito alla somministrazione di ossigeno è stato molto notevole (dislivello del 27 %: Q. Giuseppina e del 18 %: M. Rosaria).

Riporterò, nella interpretazione dei risultati, i dettagli di tale comportamento.

Soggetti affetti da ipotiroidismo. — L'abbassamento del metabolismo basale che l'ossigeno-terapia determina nei soggetti affetti da ipotiroidismo, è particolarmente notevole in un caso (D. F. Renata, affetta da mixedema: dislivello del 9 %); meno sensibile, ma sempre costante, negli altri.

TAVOLA 6

Diagrammi sul comportamento del metabolismo basale e del sangue prima e dopo l'ossigenoterapia nei soggetti con ipotiroidismo



Pur essendo il fenomeno presente anche in questo gruppo di soggetti, posso dire che in complesso, date le condizioni di ricambio rallentato naturalmente esistenti in tutti i casi in cui domina una insufficenza della ghiandola tiroide, la influenza anabolizzante dell'ossigeno appare negli ipotiroidei con minore evidenza.

Modificazioni della eritropoiesi prima e dopo la ossigeno-terapia sottocutanea.

In tutti i soggetti sottoposti al trattamento la somministrazione di ossigeno ha determinato costantemente un aumento del numero dei globuli rossi ed una elevazione del tasso emoglobinico.

Interessante è la osservazione che tale innalzamento dei valori cromo- ed eritro-ematici in seguito alla ossigeno-terapia si è dimostrato sopratutto evidente nei soggetti normali. In quelli con iper- od ipotiroidismo tale fenomeno si è verificato con minore intensità, come se la disfunzione tiroidea creasse condizioni tali da rendere l'organismo meno adatto a risentire i benefici effetti stimolatori della emopoiesi, svolti dall'ossigeno.

Il valore globulare non si è comportato in modo uniforme, conseguen-

temente al fatto che in taluni casi è stato più forte l'aumento del numero dei globuli rossi, in altri quello del tasso emoglobinico.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI.

Come ho già accennato, non esistono nella letteratura lavori intesi a mettere in evidenza l'azione che la somministrazione di ossigeno svolge sui processi metabolici dell'organismo.

L'unico lavoro che può, in certo qual modo, essere messo in rapporto col mio, anche per i risultati che conformerebbero i miei, se pure in modo indiretto, è quello di Jarricot, eseguito nel 1932 su « Un'azione poco conosciuta dell'ossigeno-terapia: l'azione eutrofica ».

Egli sottopone un gruppo di lattanti ipotrofici ad un trattamento uniforme ed ad una stessa alimentazione, verificando scrupolosamente il peso (3 pesate alla settimana) per un mese. Nel mese successivo (invariate restando le condizioni di vita e di alimentazione) l'A. pratica agli stessi lattanti delle iniezioni ipodermiche di ossigeno (3-4 alla settimana) da 100 a 200 cc. ciascuna.

Confrontando i valori dell'accrescimento ottenuti nel primo mese con quelli del secondo, egli osserva che nel 37 % dei casi l'accrescimento che nel primo mese era di 9 gr. al giorno, sale nel secondo mese a ben 23 gr.

Tali constatazioni assolutamente indiscutibili inducono l'Autore ad affermare che l'ossigeno somministrato per via ipodermica esercita una netta azione eutrofica sul ricambio dell'organismo.

Anche Briand, usando l'ossigeno-terapia sottocutanea in lattanti che in seguito a disturbi dispeptici erano divenuti ipotrofici, con una serie di 3-6 iniezioni di 30-40 cc. di ossigeno, ottiene un aumento di peso da 100 a 600 gr.

Tali osservazioni — anche se esclusivamente cliniche — mi pare possano essere prese in considerazione, a sostegno delle mie che la somministrazione di ossigeno abbassa il metabolismo basale, confermate del resto da quelle di Fichez che le iniezioni di ossigeno determinano un abbassamento di temperatura.

Qual'è l'intimo meccanismo con cui tale fenomeno si verifica?

Il metabolismo basale rappresenta l'energia, espressa in grandi calorie, consumata per 1 ora e per metro quadrato di superfice corporea, quando il soggetto è a riposo completo, a digiuno da 12 ore ed in una atmosfera media di 16°. Tale metabolismo basale, che è una specie di costante fisiologica, caratteristica della costituzione di ogni soggetto, viene determinato, con i metodi di calorimetria indiretta, mediante lo studio degli scambi respiratori. La conoscenza precisa dell'O^2 consumato e del CO^2 prodotto da un organismo può farci valutare l'insieme del metabolismo energetico; mentre come valore di combustione di una sostanza organica (alimento, sostanza corporea) noi definiamo quanto calore svolge l'ossidazione completa (nel corpo o nella bomba calorimetrica) di un grammo di quella sostanza, come valore calorifico dell'ossigeno rispetto ad una sostanza noi intendiamo il numero di calorie (grandi calorie) che è prodotto da 1 litro di ossigeno che la abbruci.

Il rapporto tra il volume di CO^2 e di O^2 assorbito rappresenta il quoziente respiratorio ($Q.\ R. = \frac{CO^2}{O^2}$) il quale è quasi sempre inferiore all'unità, perchè nella grande maggioranza dei casi il volume di anidride carbonica prodotto è minore di quello dell'ossigeno assorbito.

Siccome dunque l'ossigeno consumato non ricompare interamente sotto forma di CO^2, ciò vuol dire che l'ossigeno libero assorbito non è interamente impiegato a bruciare il carbone alimentare: evidentemente egli serve nell'organismo ad altre combustioni i cui prodotti non si eliminano attraverso i polmoni.

Il quoziente respiratorio è capace dunque di informarci sulla natura e sulla qualità delle combustioni; infatti, secondo Langlois e De Varigny, esso è uguale a 1 nella combustione degli idrati di carbonio; a 0,70 nella combustione dei grassi; a 0,85 nella combustione delle sostanze albuminoidi.

Dal quoziente respiratorio si può arrivare alla valutazione del metabolismo basale, conoscendo il coefficente calorico dell'ossigeno (quantità di calore che un litro di ossigeno sviluppa bruciando nell'organismo), il quale variando per ogni specie di combustibile, varierà naturalmente in funzione del quoziente respiratorio.

Conoscendo il coefficente calorico dell'ossigeno per ogni quoziente respiratorio trovato (esistono a tal uopo tavole già preparate), e moltiplicando tale coefficente calorico per il numero dei litri consumati in un'ora, si ottiene il numero di calorie emesse dall'intero organismo in un'ora. Dividendo tale prodotto per la superfice corporea, si ottiene il numero di calorie prodotte in un'ora per metro quadrato di superfice in un soggetto mantenuto in riposo ed a digiuno: questo è il metabolismo basale.

Per tentare di spiegare in certo qual modo i miei risultati, relativi all'abbassamento del metabolismo basale ottenuto con la somministrazione di ossigeno, è necessario domandarci innanzi tutto se, a parità di tutte le altre condizioni (riposo, alimentazione, temperatura, sesso, età ecc.) le semplici oscillazioni del contenuto in ossigeno dell'aria esterna possono avere influenza sul metabolismo.

Negli animali inferiori e su cellule e tessuti isolati si sono talora trovate modificazioni metaboliche in dipendenza dell'offerta di O^2, nel senso di aumento delle ossidazioni per aumento della pressione parziale di questo gas nel mezzo, e viceversa: così Hentze nelle actinie avrebbe dimostrato aumento del consumo di O^2 in acqua più ricca di O^2, in confronto all'acqua di mare in condizioni usuali.

Nei mammiferi, quando si studia il ricambio complessivo, non si riesce, di regola, a dimostrare una dipendenza di questo dalla pressione parziale dell'O^2.

Ci sono poi tanti meccanismi compensatori e regolatori, circolatori e respiratori, che contribuiscono a smorzare gli effetti delle variazioni del contenuto dell'O^2 nell'aria sopra la rifornitura di O^2 ai tessuti.

Notiamo, infatti, che nel così detto « mal di montagna », se ci fosse un rapporto diretto fra intensità metabolica ed offerte di O^2 ai tessuti, si dovrebbero avere gli effetti di una ridotta ossidazione per l'abbassarsi della pressione dell'O^2: sembra invece accertato un aumento della produzione termica ed una elevazione del ritmo metabolico.

Però, se può essere dimostrato che non influiscono sul metabolismo basale le variazioni del contenuto in O^2 dell'aria, può dirsi lo stesso delle modificazioni che è possibile apportare artificialmente nel contenuto in O^2 dei tessuti?

Le mie esperienze dimostrerebbero di no, dato l'abbassamento del metabolismo basale che la ossigeno-terapia sottocutanea, protratta per un certo periodo di tempo, costantemente determina.

Tale abbassamento potrebbe, è vero, essere soltanto apparente, cioè: l'organismo assorbe meno ossigeno dall'aria, perchè una certa quantità gli è stata fornita artificialmente nei suoi tessuti, ed egli la può utilizzare. Ma in questo caso nella valutazione dopo la cura dovrebbe apparire *costantemente* diminuita la cifra riferentesi alla quantità di O^2 assorbito e *costantemente* innalzato di conseguenza il quoziente respiratorio, immutate restando la quantità di aria respirata e di CO^2 emesso.

Tale situazione in realtà non si verifica.

Lo spoglio accurato dei protocolli delle esperienze (vedi Tabelle I, 3 e 5) dimostra chiaramente come l'O^2 assorbito non sempre diminuisce dopo la somministrazione di ossigeno: in certi casi è invariato, in altri aumenta persino; conseguentemente il quoziente respiratorio non sempre si innalza: in certi soggetti è invariato, in altri si abbassa.

In secondo luogo si osservano, dopo la somministrazione di ossigeno, delle variazioni nella quantità d'aria respirata e dell'anidrire carbonica emessa, anche questo senza un comportamento costante (in alcuni casi aumenta, in altri diminuisce o rimane invariata), variazioni che denotano un reale mutamento in tutto il processo metabolico all'atto della determinazione.

Terza obbiezione: non è vero che l'organismo si trova dopo la ossigenoterapia nelle condizioni di utilizzare materialmente l'ossigeno che gli è stato introdotto nel sottocutaneo, perchè la determinazione dopo la cura è stata sempre eseguita 48 ore dopo l'ultima somministrazione, quando ormai non esisteva nei tessuti più traccia alcuna di ossigeno.

Tali considerazioni mi pare depongano contro la interpretazione che l'abbassamento prodotto sul metabolismo basale dalla ossigeno-terapia sia solo apparente. Molto probabilmente essa agisce con un meccanismo ben più vasto e complesso, che può naturalmente sfuggire a questo mio modesto e certo non sufficiente tentativo di spiegazione.

Nel fenomeno da me riscontrato, non ancora indagato da altri, di per sè stesso troppo importante, perchè non debba essere ripreso e studiato ancora nella sua intima essenza, sta probabilmente la spiegazione fisiologica dei più importanti meccanismi di azione della ossigeno-terapia.

Per ciò che riguarda l'altra mia osservazione che la somministrazione di ossigeno eccita la emopoiesi, ciò trova conferma presso tutti coloro (anche se pochi) che si sono occupati di questo.

Bernabei è il primo (1900) a dimostrare che la ossigeno-terapia ha una azione stimolante sulla emoglobinogenesi, mentre secondo lui il numero dei globuli rossi non si modifica sensibilmente; nel 1922 Fichez dimostra sperimentalmente negli animali che la somministrazione ipodermica di ossigeno determina una manifesta poliglobulia; nel 1929 Dresca e Valter trovano lieve aumento del numero delle emazie dopo inalazioni di ossigeno, ed un abbassamento non costante dopo somministrazione per via sottocutanea.

Tali reperti concordi per ciò che riguarda l'aumento del tasso emoglobinico dopo la ossigeno-terapia, non collimano completamente per ciò che si riferisce all'aumento dei globuli rossi. Effettivamente tale fenomeno da me costantemente riscontrato, anche se in realtà, meno evidente e meno spiccato che quello dell'aumento della emoglobina, contrasta con la constatazione acquisita che nelle malattie ad ematosi insufficente (per es. mal di montagna), si osserva quasi sempre una poliglobulia compensatoria, provocata dall'aumento del CO^2 nel sangue, il quale riesce ad accrescere, con

un aumento numerico dei suoi elementi citologici, le sue capacità ossigenopessiche.

L'apporto artificiale di ossigeno nei tessuti dovrebbe creare una situazione diametralmente opposta a quella ora citata, delle forme morbose ad ematosi insufficente, ed allora l'aumento del numero dei globuli rossi e del tasso emoglobinico da me osservato, rappresenterebbe un dato in contrasto.

Ma realmente non è così: il fatto, già ripetuto a proposito del meccanismo di azione sul metabolismo basale, che la determinazione è stata fatta, dopo la cura, 48 ore dopo l'ultima somministrazione, quando ormai non esisteva nei tessuti più traccia alcuna di ossigeno, depone per l'affermazione che molto probabilmente la ossigeno-terapia agisce eccitando, nel vero senso della parola, gli organi emopoietici, parallelamente all'azione benefica che essa svolge su tutto il trofismo organico e sul tono neuro-muscolare.

Concludendo: Le esperienze da me eseguite sulla somministrazione di ossigeno per via ipodermica dimostrano che essa agisce sul metabolismo basale abbassandolo e sulla emopoiesi, eccitandola.

Tali constatazioni, lungi dal rappresentare una soluzione definitiva di questo importante problema terapeutico, mi pare possano essere prese in considerazione, come tappa di cammino verso una interpretazione più completa dei più importanti meccanismi fisiologici di azione della ossigenoterapia.

RIASSUNTO.

L'A., determinando il metabolismo basale ed i valori cromo-cito-ematici in soggetti normali e con iperfunzione ed insufficenza della ghiandola tiroide, prima e dopo la somministrazione di ossigeno per via ipodermica, ha osservato che la ossigenoterapia agisce sul metabolismo basale abbassandolo e sulla emopoiesi eccitandola. Tali constatazioni l'A. ritiene debbano essere prese in considerazione per una più completa interpretazione dei più importanti meccanismi fisiologici di azione della ossigenoterapia.

BIBLIOGRAFIA.

W. Mikulowski. *Malattie dei bambini. Iniezioni sottocutanee di ossigeno.* Arch. de méd. d. enf., 32, 73, 78, feb. 1929.

Briand. *Iniezioni sottocutanee di ossigeno come stimolanti dell'appetito e della nutrizione nei bambini.* Bull. Soc. de pédiat. de Paris, 27, 77, 82, genn. 1929.

G Galli. *Ossigenoterapia per inalazione, per via sottocutanea ed endovenosa.* Gazz. d. Osp., 51, 433-438, aprile 1930.

P. Spehl. *Inefficacia delle iniezioni sottocutanee di ossigeno nella anossiemia.* C. R. Soc. de Biol., 98, 1262-63, maggio 1928.

C. Smith. *Le iniezioni di ossigeno nel trattamento della tubercolosi peritoneale.* J. A. M. A., 84, 1491-92, maggio 1925.

A. Guerra. *Ossigenoterapia nell'atrofia dei lattanti.* Lattante, I, 450-57, luglio 1930.

R. L. Levy, L. Borach. *Uso terapeutico dell'ossigeno nella trombosi delle coronarie.* Ibid., 94, 1363-65, maggio 1930.

Alexandresco e Valter. *Costituzione del sangue dopo iniezioni endovenose di ossigeno.* Paris méd., 2, 314-18, ottobre 1929.

P. Murphy. *Ossigenoterapia nell'epilessia.* South. M. J., 23, 647-653, luglio 1930.

C. Salzmann. *L'ossigeno nella terapia della foruncolosi.* Schweiz. med. Wochenschr., 62, 792-794, agosto 1932.

A. Melchior. *Ossigenoterapia sottocutanea nella clinica ginecologica.* Zentralbl. f. Gyn., 55, 403-407, febbraio 1931.

J. JARRICOT. *Azione eutrofica dell'ossigeno usato per via ipodermica.* Bull. Acad. de Méd. de Paris, 108, 1629-1631, dicembre 1932.
D. BEGGI. *Somministrazione ipodermica di ossigeno in alcuni avvelenamenti provocati sperimentalmente.* Morgagni, 75, 195-197, febbraio 1933.
D. W. RICHARDS. *Gli effetti dell'ossigenoterapia nella sclerosi polmonare.* Amer. Rev. Tuberc., 26, 253-260, settembre 1932.
S. P. JOFFE. *Trattamento del reumatismo cronico con iniezioni sottocutanee di ossigeno.* Klin. Med.. 10, 43-45, 1932
M. VLASTOS. *Iniezioni ipodermiche di ossigeno nella terapia dell'artrite.* J. de méd. de Paris, 51, 987, novembre 1931.
W. HAMBURGER. *Ossigenoterapia: osservazioni cliniche.* J. A. M. A., 98, 179-173, maggio 1932.
J. L. DE CUBAS. *L'ossigeno nella terapia della broncopolmonite.* Vida nueva, 30, 47-66, luglio 1932.
I. HOWARD e GIARDINIERI. *Somministrazione sottocutanea di ossigeno negli accessi asmatici. Descrizione dell'apparecchio.* Semana médica, 2, 1050-1052, ottobre 1934.
E RIZZATTI e LEVI. *Terapia dell'epilessia. Periodiche insufflazioni di aria per via lombare; primi risultati.* Giorn. d. R. Accad. di Med. di Torino (mem. orig.), 97, 62-65, gennaio-marzo 1934.
J. BRICOURT. *Iniezioni sottocutanee di ossigeno nella terapia dell'emottisi nella tbc. polmonare.* Hôpital, 22, 583-584, ottobre 1934.
A. COURCOUX. *Ossigenoterapia sottocutanea.* Presse méd., 42, 1068-1069, luglio 1934.
M. COSTE. *Terapia dell'emottisi mediante iniezioni sottocutanee di ossigeno.* Gaz. méd. de France, p. 787, settembre 1934.
M. MONTICELLI. *Iniezioni sottocutanee di ossigeno nei bambini; indicazioni e tecnica.* Pediatria prat., II, 274-278, luglio 1934.
S V. TSYGANOW. *L'introduzione di ossigeno per via endovenosa.* Fiziol. Zhur., 17, 124, 130, 1934.
A. BASSLER. *L'ossigeno nella cura della gotta.* M. Rec., 140, 667-668, dicembre 1934.
W. S. BAINBRIDGE. *Terapia della tubercolosi peritoneale mediante somministrazione intraperitoneale di ossigeno.* Arch. méd. belges, 88, 48-52, marzo 1935.
A. LATINNE. *Iniezioni sottocutanee di ossigeno nella cura della tubercolosi polmonare (emottisi).* Bruxelles-méd., 15, 219, 220, dicembre 1934.
E. FROLA. *Terapia dell'emottisi nella tubercolosi polmonare, mediante somministrazione parenterale di ossigeno.* Policlinico, Sez. pratica, 45, 185-195, febbraio 1936.
LEAL. *Terapia dell'enfisema polmonare con iniezioni sottocutanee di ossigeno.* Medicina, Madrid, 7, 131-140, febbraio 1936.
A. W. TAYLOR. *Terapia della polmonite con particolare riguardo all'ossigeno.* M. Rec., 143, 63-66, gennaio 1936.
A. SALINGER. *Terapia delle varici. Iniezioni di ossigeno e di soluzioni antisettiche.* Wien. med. Wochenschr., 86, III, gennaio 1925.
ROESER. *Iniezioni sottocutanee di ossigeno: indicazioni per l'uso.* J. de méd. de Paris, 56, 241-243, marzo 1936.
BAYEUX. C. R. Acad. des Sc., febbraio 1915.
ID. Presse médicale, aprile 1915.
BEGGI e PICASSO. Il Morgagni, aprile 1935.
BERNABEI. Policlinico, Sez. medica, maggio-giugno 1900.
ID. Riforma medica, febbraio 1903.
COURCOUX. Société d'études sc. sur la tuberc., dicembre 1933.
ID. Revue de la tuber., febbraio 1934.
ID. Presse médicale, luglio 1934
GLIOZZI. L'Ospedale Maggiore di Novara, febbraio 1935.
LEVI. Accademia medico-fisica fiorentina, giugno 1932.
MAGLIANO. Liguria medica, 1934.
MAGLIANO. Cronaca della Clinica medica di Genova, luglio 1903.
PAOLOZZI. Riforma medica, luglio 1929.
RAVINA, BENZAQUEN e BIBAS. Société d'études sc. sur la tuber., febbraio 1933.
ID. Revue de la tubercolose, aprile 1933.
RIMINI. Rivista di patologia dell'apparato respiratorio, aprile 1934.
SMYTHERE. *Impiego dell'ossigeno nella clorosi.* C. R. de l'Acad. de sciences, 1868.
VIANET. *Sur l'augmentation considerable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des plateaux de l'Amérique du Sud.* Ibid., Paris, 1890, f. 3, 918.

CODNINO, CASTELLVI. *El suero exgenado en las anemias.* La indep. méd., 21 dicembre 1903.
DUJARDIN-BAUMETZ. *Effetti dell'ossigenoterapia sulla clorosi.* Traité de clinique et thérapeutique, 1891.
FOÀ. *I cambiamenti del sangue in alta montagna.* Arch. ital. di biol., 1904, t. 41, p. 93.
LEFEHVRE (RAOUL). *Il valore delle inalazioni di ossigeno nel trattamento della clorosi.* Thèse, R. Lefehvre, Lyon, dicembre 1904.
CERUTTI e MAESTRI. *La curva d'assorbimento del CO^2 nelle anemie secondarie, nell'anemia perniciosa progressiva, e nelle leucemie.* Clinica medica italiana, 9 settembre 1932.
SELLIER. *L'influenza della pressione dell'ossigeno su l'ematopoiesi e su le combustioni respiratorie.* Thèse de Bordeaux, 1895.
CETRANGOLO. *Le iniezioni sottocutanee di ossigeno.* Semana med., 1916.
CHAUVET. *L'ossigenoterapia ipodermica in medicina.* Thèse de Paris, 1922.
DOMINE, CHABAS. *Le iniezioni ipodermiche di ossigeno.* Medicine orientale, Paris, 1906.
AGASSE-LAFON, DOURIS. *Nuova tecnica per l'ossigenoterapia sottocutanea.* Bull. Acad. de méd. de Paris, 1925.
ALBERT. *Contributo allo studio delle iniezioni sottocutanee di ossigeno.* Bull. et mém. de la Soc. de méd. de Vancluse Avignon, 1913.
ALEXANDRESCO, DRESCA e VALTER. *Le modificazioni sanguigne in seguito all'ossigenoterapia endovenosa.* Paris médical, 12 ottobre 1929.
HENTZE. Bioch. Zeitschr., vol. XXVI, 1910.
RONDONI. *Biochimica.* Torino, 1925.
LAUZIER. *Le métabolisme basal.* Ed. Arnette, Paris, 1923.
DUFFOUR. *L'oxygenōthérapie.* Ed. Delmas, Bordeaux, 1933.
ADAN-GUADRA. *Iniezioni sottocutanee di ossigeno.* Tip. y. encuadernacion Nacional, 1927.
BAYEUX. *Tecnica delle iniezioni di ossigeno.* Presse médicale, Paris, 1915.
BRECHOT. *Come bisogna praticare le iniezioni sottocutanee di ossigeno.* La Clinique, Paris, 1923.
DROUET. *L'azione delle iniezioni intradermiche di ossigeno.* Journ. de méd. de Paris, 1929.
ELLOUF. *Ossigenoterapia sottocutanea.* Bull. gén. de thérap., 1926.
MARTIN. *Le iniezioni di ossigeno.* Arch méd. belges, Bruxelles, 1904.
DESCHAMPS. *Ossigenoterapia e pratica delle iniezioni sottocutanee di ossigeno.* La Gaz. méd. de Picardie, luglio 1927.
GOUJET. *Le iniezioni di ossigeno nella terapia medica.* Presse médicale, 1912.
ILOWIT. *Le iniezioni sottocutanee di ossigeno.* Med. press et circular, London, 1914.
LYON. *Iniezioni sottocutanee di ossigeno.* Clinique, Paris, 1913.
MENDEL. *L'iniezione sottocutanea di ossigeno e sua tecnica.* Revue gén. de clin. et de thérap., Paris, 1915.
PARA. *Come iniettare l'ossigeno sottocute.* Ibid., Paris, 1915.
SPEHL et A. LEMORT. *Influenza delle iniezioni sottocutanee di ossigeno.* C. R. Soc. de biol., 1928.
MASSALONGO. *Iniezioni di ossigeno nel trattamento della sciatica.* Semana méd., 1905.
NICLOUX, M. NERSON. *Sull'eliminazione dell'ossido di carbonio dopo grave intossicazione; influenza delle iniezioni sottocutanee di ossigeno.* C. R. de la Soc. de biol., 1925.
THIRIAR. *Tecnica e indicazioni generali dell'ossigenoterapia.* Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique, 1904.

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIV Roma, 1° Dicembre 1937 - XVI Num. 12 (fine).

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica e Terapia della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

La colemia salina in rapporto alla bradicardia ed al prurito degli itterici

Dott. Arnaldo Pozzi, aiuto e docente.

Chi scorre la letteratura delle ricerche chimiche sulla colemia, è colpito dalla frequenza che è stata fatta ad alcuni dei componenti della bile. Tra questi ha particolarmente richiamato l'attenzione dei ricercatori il pigmento, la bilirubina, ed infatti numerosissimi sono i lavori che al problema della colemia pigmentaria si riferiscono. La quantità, la qualità del pigmento sono stati ampiamente studiati. La scoperta della diazoreazione e l'applicazione fattane da Hijmans van den Berg ha messo nelle mani dei medici la tecnica semplice, di facile attuazione, che ha consentito di precisare i rapporti tra bilirubinemia per ritenzione biliare e bilirubinemia da iperemolisi, di proporre schemi interpretativi dei rapporti tra bilirubinemia e urobilinuria, di fare della prova di carico con la bilirubina la più squisita prova di funzionalità epatica.

Meno numerosi sono invece gli studi che si rivolgono al passaggio patologico della colesterina biliare nel sangue, nell'ittero.

Schematicamente si parla di ritenzioni dissociate anche nel gruppo pigmenti colesterini e si prospettano tutti i tipi possibili di dissociazione. Le interferenze tra fegato e surrene nel metabolismo dei lipoidi, le ampie oscillazioni fisiologiche della colesterinemia normale che ha tante fonti di carico e numerose, sebbene poco precisate, sedi di disintegrazione e di deposito (fe-

gato, surrene, polmone, rene, derma, corpo luteo, lipoidi cerebrali, emazie, ecc.) hanno però avuto per conseguenza che nella diagnostica e nella biochimica dell'ittero, la colesterina ha avuto dignità molto minore della bilirubina, per le importanti ragioni che sopra abbiamo accennato.

Ma se queste sono le ragioni di tale preferenza, non è altrettanto giustificata la scarsità estrema di ricerche rivolte al terzo componente più importante della bile umana, e cioè i sali biliari, per cui gran parte dei problemi inerenti alla colemia salina sono tuttora insoluti. Soltanto la scuola italiana di Micheli, ad opera particolarmente di Giordano e coll., e quella francese ad opera di Chabrol e coll., vi si sono lungamente rivolte, e dalle loro osservazioni molta luce è stata fatta.

Tra i dati certi per universale consenso, riassumiamo i seguenti:

Il metabolismo dei sali si ingrana con quello della colesterina, ed il polmone è forse il centro più importante di questi comuni rapporti. I sali biliari passano nelle urine, abbassandone la tensione superficiale, donde la positività della reazione di Hay.

Nell'ittero per ritenzione, in cui il comportamento della reazione di Hay fa ritenere indiscutibile la presenza di sali biliari in circolo, vi è prurito e bradicardia; questi sintomi non essendo in rapporto con la ritenzione di pigmento nè di colesterina, sono verosimilmente connessi con la colemia salina.

Giordano ha affermato nettamente la esistenza di una colemia salina fisiologica ed ha portato qualche luce sul metabolismo dei sali biliari in condizioni normali e patologiche. Da sue ricerche è risultato che i sali biliari aumentano nel siero anche nell'ittero emolitico, già ritenuto esempio tipico di ritenzione puramente pigmentaria e questo fatto venne confermato con altra tecnica da Coppo e Marfori.

Un'altra nozione fondamentale recentemente acquisita e che verifica vecchie ipotesi, è che il fegato interviene nettamente sul metabolismo dei sali biliari, sì che Giordano ha potuto recentemente trarre dallo studio del metabolismo dei sali biliari elementi per giudicare della funzionalità del fegato.

Anche Marfori giunge a conclusioni analoghe, in base a ricerche sperimentali eseguite in animali con epatosi da fosforo.

Non complete quindi le nostre nozioni sulla biochimica della colemia salina e sopratutto tutte estremamente recenti; fino a qualche anno fa inoltre non erano sufficientemente dimostrate.

Nel determinare questo ritardo nella risoluzione dei problemi della colemia salina rispetto a quelli della colemia pigmentaria, ha certamente avuto gran parte la mancanza di una tecnica adatta ad eseguire rapidamente e con sufficiente esattezza il dosaggio della colemia salina.

Le tecniche più attendibili sono oggi certamente due: quella di Giordano e coll. e quella di Chabrol e coll. Non entriamo qui in questo problema di tecnica, nè nella discussione comparativa di questi due metodi che entrambi hanno dato frutti interessanti.

Il metodo di Chabrol è molto più semplice di quello di Giordano, e poichè nella nostra Clinica Coppo e Marfori ne hanno controllate la tecnica e la sensibilità, concludendo che esso è di alta utilità clinica, di quello ci siamo serviti anche in queste ricerche, pur ritenendo eccellente anche il metodo di Giordano e coll. La grande divergenza tra i risultati ottenuti da Giordano e quelli di Coppo è che il primo trova con la sua tecnica una colemia

fisiologica che il secondo, con la reaz. fosfovanillinica di Chabrol, non ha trovato.

Il problema è aperto: qui esso non ci interessa direttamente, avendo avuto queste nostre ricerche intendimenti diversi, e bene determinati.

Noi usammo perciò la reazione fosfovanillinica di Chabrol e coll., così come venne dettagliatamente precisato da Coppo e Marfori nelle citate ricerche di controllo.

Ne prendiamo da Coppo e Marfori la descrizione:

Si aggiungono goccia a goccia 3 cc. di siero a 27 cc. di alcool a 96°; rapida agitazione, filtrazione per filtro doppio di carta. Prelievo di un'aliquota di 20 cc. di alcool, che si fa evaporare completamente in b. m. bollente, in capsula di porcellana. Queste prime operazioni debbono essere eseguite rapidamente, considerando che la più grave causa d'errore possibile è l'evaporazione dell'alcool, donde un non trascurabile errore di volume.

Il residuo della evaporazione dell'alcool (corrispondente alla sostanza estratta da 2 cc. di siero) viene ripreso in 8 cc. di H_3PO_4 (D = 1,70 o 1,71; è indifferente) raschiando accuratamente il fondo della capsula. Il liquido che ne risulta (chiamato da Cottet « liquido fosforico ») è torbido e variamente colorato, a seconda della quantità di pigmento contenuta nel siero. Tale liquido viene poi variamente diluito con H_3PO_4, in modo da trasformare la primitiva diluizione 1:4 del siero nell'acido (residuo secco di 2 cc. ripreso in 8 cc. di acido) nelle diluizioni seguenti del siero stesso: 1:4, 1:6, 1:8, 1:10, 1:12, 1:14, 1:16, 1:18, ecc., il che si ottiene operando come segue:

Liquore fosforico	cc	1	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2
Acido fosforico	»	0	0.3	0.5	0.6	0.2	0.2	0.6	0.7
Diluizione finale del siero in H_3PO_4		$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{12}$	$\frac{1}{14}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{18}$

Le provette vengono tosto bene agitate e messe per 3' a b. m. bollente. Raffreddare rapidamente, aggiungere in tutte 1 cc. di soluzione acquosa di vasellina 0,6 %, stratificandola sopra l'acido fosforico. Agitare dolcemente. Dopo 15' si legge la diluizione massima cui è ben visibile un anello rosa. Le esperienze fatte per controllare la sensibilità della reazione consentono di farsi una immagine mentale ben chiara dell'anello limite. Il titolo della diluizione massima del siero cui si vede l'anello limite, indica il contenuto del siero in sali biliari ‰.

Evidentemente se la reazione è positiva in tutte le provette, bisogna partire da una diluizione iniziale per es. 1/4 del liquore fosforico, e così via, cercando di volta in volta la diluizione iniziale del siero, che consente di preparare una serie di diluizioni successive, che comprenda anche quella che dà l'anello limite.

Per quanto riguarda la sensibilità della reazione eseguita così, Coppo e Marfori hanno constatato che la concentrazione che dà l'anello limite varia fra 1 e 2 mg. ‰ di acido colalico e propongono perciò di esprimere senz'altro i valori di sali biliari ‰, senza dare a tali unità un valore assoluto nel sistema c g s che presuppone un'esattezza che esse non possono avere.

Anche noi ci attenemmo a questa modalità, ritenendo che il metodo conservi intero il suo interesse clinico, che si rivolge spesso ed anche nel caso nostro particolare, a valutazioni comparative e quindi a valori non assoluti, ma relativi.



Ci siamo proposti di riprendere in esame con queste ricerche i rapporti fra colemia salina, prurito e bradicardia negli itterici, essendo noto quanto tale problema sia ancora non del tutto chiarito.

Se infatti è opinione comune in clinica attribuire il prurito e la bradicardia, frequenti a riscontrarsi in ogni caso di ittero da ostruzione completa, alla ritenzione dei sali biliari, glico e taurocolato di Na; basta al contrario passare in rassegna le ricerche eseguite a tale scopo per convincersi quanto disparate siano le opinioni e i risultati ottenuti dagli AA., sia dal punto di vista clinico che sperimentale.

Senza dubbio la bradicardia è più frequente a riscontrarsi del prurito. Il rallentamento del polso a 55, 50 40 pulsazioni al minuto si osserva soprattutto all'inizio dell'ittero; quando la ritenzione si prolunga, il fenomeno si attenua a poco a poco e finisce spesso per scomparire come se l'organismo si adattasse gradatamente all'intossicazione.

In seguito ad un lavoro di Bouillaud segnalante per la prima volta nei 1864 il rallentamento del polso negli itterici, numerose pubblicazioni hanno codificato una formula che figura attualmente in tutti i trattati classici:

1) la bradicardia è la regola nel corso degli itteri d'origine epatica;
2) essa indica l'irritazione del pneumogastrico da parte dei sali biliari;
3) è una bradicardia totale.

Le ricerche successive hanno invece notevolmente modificato queste tre proposizioni. Negli itteri colurici con ritenzione infatti, eseguendo ricerche sistematiche si è visto essere la bradicardia incostante e si è spiegato ciò pensando ad un fenomeno di assuefacimento.

Si pensò alla origine vagale, vedendo che la somministrazione di atropina produceva acceleramento del polso. Frederich e Descamps pensano invece questo acceleramento provare soltanto che il tono vagale non viene del tutto abolito, dimostrando solo che con l'atropina, che deprime il vago, si ha una palese tachicardia per la mancanza di freno in cui si viene a trovare il simpatico antagonista. Dumitrescu Manta, Hagiesco, M. Maximim, ecc. hanno poi controllato la grande tolleranza degli itterici alla atropina, e usando il metodo di Danielopulo Carniol, combinando la prova dell'atropina e dell'ortostatismo, hanno studiato il tono vegetativo degli itterici, ottenendo i seguenti risultati: due casi su 13 presentavano ipervagotonia pura; in cinque casi vi era diminuzione del tono sia vagale che simpatico; in altri due vi era invece ipertono nei due sistemi; in due ultimi vi era infine ipovagotonia contrapposto ad aumentato tono del simpatico.

Ma molte ricerche sono state anche condotte nel campo sperimentale. Vecchie esperienze di Röhrig, Parisot, Feltz e Ritter sono state riprese da Lyon-Caen, Berti, Malesani, Binet. Lyon-Caen inoculando bile di cane in conigli, e soluzione di S. B., vide modificarsi il ritmo sinusale normale e insorgere una dissociazione auricolo-ventricolare del ritmo, fino all'arresto dei ventricoli. Parisot nel 1910 riferiva di aver visto che la bradicardia del coniglio cui era stato legato il coledoco non veniva influenzata nè dall'atropina nè dal taglio dei pneumogastrici. Gilbert, Chabrol e Berard trovarono frequente discordanza fra bradicardia e diminuita tensione superficiale delle urine.

Le esperienze di Chabrol e Maximin ebbero risultato negativo. Questi AA. pensano nel loro lavoro che la bradicardia si debba interpretare come

espressione di uno choc bulbare, facile a realizzarsi iniettando nelle vene degli animali dosi considerevoli di sostanze nocive, di qualsiasi natura. Lo stesso risultato negativo ebbero Bernard e Bariety iniettando nel cane, nel coniglio, nell'uomo, soluzioni di S. B. Binet e Perles hanno provato l'azione dei sali, perfondendo cuori isolati di rana con siero contenente S. B.; essi videro apparire bradicardia semplice o associata, o extrasistoli o anche fibrillazioni ventricolari, solo però usando quantità notevoli di S. B.

I risultati negativi ottenuti da Chabrol, Bernard, Gilbert, furono confermati da Dumitresco-Mante e Hagesco.

L'apparente contraddizione con le esperienze di Röhrig e seguenti, viene spiegata attribuendo grandissima importanza alla durata dell'intossicazione e alla maggiore o minore entità della dose usata (Bariety).

Un ultimo gruppo di ricerche con cui si è cercato di spiegare il fenomeno tende a negare ogni valore ai S. B. mentre attribuisce l'azione bradicardizzante alla colina nel sangue, e il cui aumento si era dimostrato a Dumitresco e vari collaboratori notevole in alcuni casi di bradicardia itterica in cui invece faceva difetto la colemia salina. Tali AA. ritennero pertanto che il punto di origine della alterata manifestazione cardiaca dovesse riportarsi all'intervento di un aumento del potassio sanguigno e della colina, da loro più volte constatato, in associazione ad una diminuzione del calcio (squilibrio calcio-potassio).

La colina è con il calcio una sostanza vagotropa, mentre opposte proprietà ha il potassio. Ma queste teorie sono state riprese, modificate in America, dove King Bigelow e Pearce hanno attribuito l'azione bradicardizzante ad una diminuzione del calcio nel sangue. Buchbinder ha ripreso l'argomento e non ha ottenuto modificazioni della calcemia durante la fase iniziale degli itteri catarrali. Egli inoltre ha ottenuto bradicardia in giovani cani con legatura del coledoco e la ritiene con Ricciuti dovuta ad un riflesso vagale provocato dalla distensione dei canali biliari.

Dalla Torre e Russo hanno recentemente studiato le modificazioni elettrocardiografiche negli itteri da stasi eseguendo ricerche cliniche e sperimentali. Le ricerche cliniche condotte in itteri da stasi classici dimostrarono Ekg. con bradicardia a tipo sinusale, senza extrasistole, nè allungamento dello spazio P-R, nè mai segni di blocco. Il controllo elettrocardiografico con quello praticato in guarigione, dimostrò solo una evidentissima diminuzione di voltaggio e talora alterazioni del complesso ventricolare, negli itteri cronici da neoplasma. Le ricerche sperimentali eseguite con la legatura del coledoco, iniezione di bile umana. di bile bianca, di S. B. nel coniglio portarono alla conclusione che la bradicardia itterica dipenda dal rallentamento degli stimoli sinusali, con lieve diminuzione di voltaggio e slargamento della R, causate dalla presenza di S. B. principalmente, che agirebbero sia sul tessuto specifico che sulla fibra muscolare.

Da questa rapida rassegna delle principali ricerche in argomento, appare dunque evidente come ancora la causa della bradicardia itterica non sia precisata, pur essendo la maggioranza degli AA. d'accordo sulla frequenza con cui essa si riscontra negli itteri da ritenzione.

Ma altrettanto enigmatici, si può dire, sono i rapporti tra prurito e ritenzione dei S. B.

Mentre infatti è comune in clinica ritenere che il prurito sia espressione di una intossicazione da parte dei glico-taurocolati, Chabrol e Maximin ad esempio hanno potuto vedere che si potevano iniettare impunemente nel-

l'uomo per via endovenosa, dosi comprese fra 2 e 3 grammi, realizzando cioè colemie saline di grammi 0,40-0,50 per litro (cioè 5 volte superiori alle ritenzioni saline che si osservano nelle grandi ostruzioni coledociche) senza che si verificasse nè prurito, nè bradicardia, non solo, ma tali intossicazioni sperimentali sono tollerate benissimo.

Una volta soltanto, riferiscono Chabrol e Maximin, ottennero di poter provocare il prurito, ma si trattava di un paziente che già prima aveva sofferto di un leggerissimo prurito e che si accentuò fortemente subito dopo la iniezione.

Tali AA. hanno anche provato ad iniettare i S. B. sotto forme differenti, puri o associati ai pigmenti, ma anche in tali casi non ebbero a notare nè prurito nè bradicardia.

Da alcuni AA. sarebbe stata emessa l'ipotesi che il prurito itterico sia dovuto al passaggio dei pigmenti biliari nel liquido cefalo-rachidiano, ma Chabrol giustamente fa rilevare che il verificarsi di fenomeni di endosmosi meningee dar parte della bilirubina è un fatto eccezionale mentre Widal, Sicard, Ravaut negano senz'altro tale possibile spiegazione del prurito itterico.

Riassumendo dunque si può dire che allo stato attuale, malgrado ricerche e studi numerosissimi siano stati fatti in argomento, ancora non si sia potuto stabilire quanto valore abbia la ritenzione salina nella patogenesi della bradicardia e del prurito negli itterici, mentre è nota la frequenza con cui a prima vista tale rapporto sembra evidente.

D'altra parte esiste un contrasto tra ammissione del rapporto, tra prurito e bradicardia e le ricerche fatte, perchè quasi sempre tale ipotesi è stata basata sulla ricerca dei S. B. nelle urine, ricerca quanto mai infida in quanto essa non tiene conto che della piccola colaluria.

Il nostro studio appare quindi giustificato nonostante la messe dei lavori già eseguiti, anche perchè in nessuna delle precedenti ricerche sia cliniche che sperimentali, la colemia salina era stata studiata con il metodo di Chabrol e coll. da noi eseguito, metodo come già detto di grande valore pratico.

***

In complesso le nostre ricerche, come risulta dalle unite tabelle, sono state condotte su circa 50 casi così ripartiti:

Neoplasie del fegato	1
» delle vie biliari	1
» del pancreas	1
Cirrosi da Laënnec	6
Epato-splenomegalie	4
Colecistiti	7
Ittero da ostruzione vie biliari	2
Cisti da echinococco	2
Epatite acuta	20
Favismo	1
Cirrosi pigmentaria	1

Dobbiamo intanto premettere che, dalle ricerche sistematiche di Coppo e Marfori, risulta confermato che negli individui sani e nei pazienti in cui i dati clinici fanno escludere una sofferenza apatica, il dosaggio dei sali biliari nel siero di sangue è riuscito con questa tecnica sempre negativo.

In tutti i casi da noi esaminati sintomo comune, predominante e più o meno intenso, era l'ittero, mentre sia il prurito che la bradicardia non

sempre sono stati presenti con la stessa frequenza, anche quando clinicamente la ritenzione biliare poteva ritenersi completa (v. tabella).

Nome e cognome	Diagnosi	Data ittero	S. B. °/₀₀	Prurito	Bradicardia
1. M. Vittorio	Cisti echinococco	8-4-36	ass.	ass.	ass.
2. M. Flaviano	Neoplasma testa del pancreas	30-13-35	ind.	ass.	ass.
3. V. Anacleto	Cirrosi Laennec in fase ipertr.	31-12-35	ind.	ass.	ass.
4. O. Giuseppina	Epatite acuta	31-12-35	ind.	ass.	ass.
5. A. Primo	Cirrosi epatica	2-1-36	ind.	ass.	ass.
6. F. Annunziata	Colecistite	5-1-36	ass.	ass.	ass.
7. B. Clorinda	Colecistite	5-1-36	ass.	ass.	ass.
8. M. Matilde	Neoplasma fegato	5-1-36	ass.	ass.	ass.
9. M. Cesarina	Epatite infettiva post-tifica	19-1-36	ind.	presente in dimin.	70 (t. 37,5)
10. S. Francesco	Epatite acuta	16-1-36	0.16	presente	ass.
11. G. Carlo	Epatite ac. infett.	14-1-36	ind.	ass.	ass.
12. M. Elvira	Colecistite calcolosa (intervento)	18-1-36 28-1-36 10-2-36 (itt. scomp.)	0.60 0.026 ass.	presente presente ass.	62 p. 70 p. ass.
13. B. Nella	Ittero ostruz. vie biliari (intervento)	18-1-36 10-2-36	ass. 0.013	pres. pres.	60 p. 63 p.
14. C. Decio	Epatosplenomegal.	12-2-36	ass.	ass.	ass.
15. C. Saveria	Epatite acuta	22-1-36 26-1-36	ass. ass.	pres. pres.	ass. ass.
16. D. Camillo	Epatite acuta	27-1-36	ass.	pres.	ass.
17. L. Ada	Epatite acuta inf.	28-1-36 6-2-36 (sub. itt.)	0.020 0.040	pres. pres.	85 (t. 38) 61 (t. 36,9)
18. C. Mauro	Epatite acuta	1-2-36	0.020	ass.	57 p.
19. M. Arnaldo	Epatosplenomegal.	10-3-36	ass.	ass.	ass.
20. F. Gino	Epatite acuta	14-2-36 25-2-36 (sub. itt.)	ass. ass.	ass. ass.	ass. ass.
21. L. Anselmo	Epatite acuta	14-2-36	0.013	ass.	66 p. t. 37.5
22. S. Luigi	Cirrosi ipertrofica Angiocolite	20-2-36 17-2-36 11-3-36	0.020 0.50 0.08	pres. pres. ass.	64 p. (t. 38) ass. ass.
23. M. Angela	Colecistite calcolosa	18-2-36	0.020	ass.	ass.
24. D. Giovanni	Neoplasma vie bil.	20-2-36	0.020	pres.	70 p. (37,5)
25. P. Antonio	Epatite acuta	20-2-36	0.010	ass.	ass.
26. D. Ernesto	Epatosplenomegal.	20-2-36 10-3-36	0.020 ind.	ass. ass.	ass. ass.

Nome e cognome	Diagnosi	Data ittero	S. B. ‰	Prurito	Bradicardia
27. P. Francesco	Epatite acuta	27-2-36	0.010	ass.	ass.
28. T. Alfredo	Cirrosi epatica	27-2-36	ass.	ass.	ass.
29. M. Agostino	Epatite acuta inf.	10-3-36	0.80	pres.	72 p. (37,5)
30. M. Augusto	Epatite acuta	12-3-36	ass.	ass.	ass.
31. Di S. Franc.	Colecistite calcolosa	20-2-36	0.028	ass.	ass.
32. B. Clotilde	Cisti echinococco	10-2-36	ind.	ass.	ass.
33. De B. Marsilia	Colecistite	11-2-36	ass.	ass.	ass.
34. I. Edmondo	Epatite acuta in luetico.	31-5-36	0.80	ass.	55 p.
35. G. Ada	Cirrosi pigment.	31-5-36	0.040	pres.	ass.
36. Di S. Ascenzo	Epatite acuta	27-5-36	0.020	ass.	ass.
37. A. Salvatore	Favismo	15-5-36	0.020	ass.	ass.
38. T. Lucrezia	Epatite luetica	4-5-36 31-5-36	0.020 0.040	pres. ass.	70 p. 82 p.
39. S. Vincenzo	Epatite acuta	15-4-36 7-5-36	0.040 ind.	ass. ass.	65 p. 50 p.
40. P. Ettore	Ittero ostruz. coledoco.	20-5-36	0.020	ass.	58 p.
41. P. Lucia	Cirrosi epatica	15-5-36 27-5-36	0.012 0.010	ass. ass.	ass. ass.
42. M. Tommaso	Epatocolang.	15-3-36	0.018	ass.	ass.
43. C. Maria	Epatite luetica	26-4-36	0.018	ass.	ass.
44. V. Tommaso	Cirrosi epat. lues	2-4-36	0.020	ass.	ass.
45. A. Egina	Colecistite calcol.	14-5-36	0.022	pres.	ass.
46. S. Carlo	Epatosplenomeg.	12-4-36	ass.	ass.	ass.

Passiamo ora ad una disamina più particolareggiata dei singoli casi.

Neoplasie. — Nel secondo caso (neoplasma della testa del pancreas) l'ittero si istituì rapidamente, accompagnato da disturbi digestivi notevoli, specie per quanto si riferisce all'assorbimento dei grassi, tanto da aversi steatorrea completa. Importante a rilevarsi che, pur trattandosi di un caso classico di tumore della testa del pancreas (anche radiologicamente presentava le alterazioni duodenali tipiche) il malato non presentò mai, sia prima del suo ingresso in Clinica, che durante il lungo periodo di degenza, alcun segno di intossicazione biliare. Nonostante l'ittero fosse intenso, chimicamente non fu constatato mai presenza di S. B., mentre la bilirubinemia raggiunse 8,05 mgr. %.

L'autopsia confermò la diagnosi clinica e permise il prelevamento dalla colecisti distesa, di abbondante bile nella quale si trovarono grammi 2 % di S. B.

Nel caso 8° si trattava di neoplasma primitivo del fegato, diagnosticato già da un anno, con ittero intenso, fegato notevolmente aumentato di volume, dimagramento cospicuo. Anche in questo caso la paziente non aveva

mai accusato nè prurito nè bradicardia; e la ricerca dei S. B. sia nelle urine che nel sangue, fu sempre negativa.

Nel 3° caso (24°) di tumore delle vie biliari, la sindrome da occlusione era completa, ed anche il prurito e la bradicardia erano presenti. Sopratutto intenso era il prurito, insorto contemporaneamente all'ittero. La colemia salina risultò di 0,020 ‰.

Di questi tre casi dunque il primo ed il secondo non erano in discussione trattandosi di due casi con ritenzione dissociata fin dall'inizio, mentre, per l'ultimo, i due sintomi in studio coincidono con l'aumentata colemia salina.

Una deduzione diagnostica interessante comunque che è possibile fare e che sarebbe confermata dalle ricerche del Cottet, è che la colemia salina ha grande facilità a scomparire negli itteri da ostruzione dopo un certo tempo e ciò in quantità inferiori rispetto ad altre forme di ittero.

Colecistiti. — I casi di ittero da colecistite infettiva e calcolosa da noi esaminati sono stati sette. Nei casi 6, 7 e 33 l'ittero era insorto dopo violento attacco doloroso, non accompagnato da febbre, nè da prurito nè da bradicardia. In tutti e tre i casi il dosaggio dei S. B. risultò negativo.

Nel caso 12, la paziente già aveva sofferto di ittero, insorto senza alcun dolore. Otto giorni prima dell'ingresso in Clinica la paz., dopo un violento attacco colico seguito da rialzo termico (39°), divenne itterica e contemporaneamente cominciò ad accusare prurito intenso, specie al tronco. La bradicardia era anche notevole (60 pulsazioni); la colemia salina era di 60 mmgr. %. Prova di Hay + +. Sottoposta la paz. a colecistectomia, tanto l'ittero che il prurito e la bradicardia scomparvero e la ricerca dei S. B. fu negativa.

Le osservazioni: 23, 31 e 45 si riferiscono a casi di colecistite calcolosa nei quali l'ittero durava da tempo oscillante da 20 giorni a due mesi. Importante tuttavia a rilevarsi è che, mentre tutti i dosaggi dei S. B. nel sangue furono positivi, nel caso 45 vi era prurito ma non bradicardia e nel caso 23 e 31 nessuno dei tali due sintomi era presente.

In questi casi si vede dunque quanto mai diverso appare il comportamento della colemia salina, della bradicardia e del prurito.

Ittero da ostruzione delle vie biliari. — Il caso n. 13 aveva presentato da tre anni dolori a tipo colico all'ipocondrio destro, dopo di che si era stabilito un lieve sub-ittero, frequenti rialzi termici (38°). Il prurito era presente, il polso a 60°. Le urine erano fortemente pigmentate, le feci acoliche. La paziente subì un intervento, in cui fu riscontrato un grosso ganglio linfatico posto alla confluenza fra il cistico e il coledoco. Il prurito diminuì, il polso si mantenne bradicardico, la colemia salina, in un primo tempo negativa, risultò di 0,013 ‰.

L'altro caso n. 40 riguarda un paziente che nel 1922 aveva presentato la tipica sintomatologia di coliche epatiche, seguite poi da ittero con feci acoliche, urine fortemente pigmentate. Tali sintomi si fecero stabili, sì da far porre la diagnosi di ostruzione del coledoco.

Il malato non ebbe prurito; solo intermittentemente era bradicardico (fino a 58 p.). La colemia salina risultò di 0,020 ‰.

In questi due casi anche non risultò affatto concordanza tra prurito, bradicardia e colemia salina. Infatti nel primo caso, nonostante il prurito, mancava una colemia notevole; nel secondo invece, questa raggiungeva una cifra rilevante senza che vi fosse prurito e la bradicardia era incostante.

Cisti da echinococco del fegato. — In entrambi i casi (1 e 32) nonostante l'ittero mancavano sia il prurito che bradicardia. Evidentemente l'ostruzione non era completa ed anche la ricerca non mise in evidenza i S. B.

Cirrosi epatica. — I casi 3, 5, 28, 41, 44 riguardano comuni cirrosi di Läennec in vario stadio, con o senza versamento ascitico. Ma mentre i casi 3, 5 28 sono completamente negativi, invece nei casi 41 e 44 la colemia salina dette cifre oscillanti fra 0,010 e 0,020 ‰ senza che in nessuno dei due casi vi fosse prurito o bradicardia. Il caso 22 era di estrema difficoltà diagnostica; il paziente da circa due anni presentava poussée itteriche, senza alcun dolore, che duravano ogni volta 20-30 giorni. Due mesi prima dell'ingresso in Clinica, il paziente era divenuto nuovamente itterico e da allora era rimasto tale, con febbre e prurito intensissimo. Obiettivamente il fegato debordava tre dita circa dall'arcata costale, non v'era splenomegalia e successivamente si formò un versamento ascitico di natura trasudativa. Per quello che ci interessa è da dire che la colemia risultò positiva oltre che nelle urine anche nel sangue (0,50 ‰) ed andò diminuendo insieme col prurito come indica la ricerca eseguita venti giorni dopo. Nessun dato preciso è dunque possibile trarre per il differente comportamento della colemia salina rispetto ai due sintomi studiati.

Interessante è anche la presenza di S. B. in forte quantità in un caso di *cirrosi pigmentaria* (n. 35) accompagnata dal prurito.

Epatosplenomegalia. — È noto come in questi casi non si ammette la eventualità di ritenzione salina, nonostante che l'ittero od il subittero faccia spesso parte del quadro clinico. Tuttavia in uno (n. 26) dei nostri casi fu riscontrata colalemia del 0,020 ‰, senza che il malato avesse mai avuto nè prurito nè bradicardia.

Favismo. — In questo caso la colemia salina era di 0,020 ‰, non vi era nè prurito nè bradicardia. Si trattava di un soggetto giovane, senza precedenti anamnestici importanti, che in seguito ad una ingestione di fave, era stato colto da una grave crisi emolitica con emo-globinuria. Il siero esaminato conteneva 1,5 mgr. per cento di bilirubina. Questo caso studiato da Coppo permette di prospettare il problema della natura, oltrechè della possibilità, di un patologico aumento dei S. B. negli itteri emolitici, che generalmente sono considerati come tipici itteri dissociati a favore dei pigmenti.

Sono fondamentali nell'argomento i lavori della scuola di Micheli sull'ittero emolitico costituzionale, per opera sopratutto di Giordano e Dominici. La origine dei S. B e la ragione dell'aumento della colemia salina sono quanto mai oscuri. Qualche luce è portata nel problema dagli studi sui rapporti del metabolismo colesterinico e dell'acido colalico, e dalla nozione dell'alto contenuto in colesterina negli stromi dei globuli rossi.

Comunque si ammette generalmente che la colemia salina abbia in questi casi un meccanismo di significato diverso dalla colemia salina dell'ittero da ritenzione. Abbiamo già citato in argomento le conclusioni recenti di Giordano (dal punto di vista clinico) e di Marfori dal punto di vista sperimentale.

Il fatto di non aver riscontrato in questo malato nè bradicardia nè prurito può avere importanza a favore del concetto che questi due sintomi, di frequente osservazione nell'ittero da ritenzione, non siano in costante e frequente rapporto con la presenza di S. B. nel siero.

Epatiti acute. — Raccogliamo sotto questa denominazione tutti i casi di ittero catarrale, sia apirettici che febbrili, e sia primitivi che secondari a processi morbosi infettivi.

Dal complesso dei dati raccolti, sufficientemente numerosi, (20 casi), risulta senz'altro come la colemia salina sia di gran lunga più frequente che negli altri processi patologici fin qui esaminati, e come ancora la colemia salina raggiunge i valori più alti da noi osservati in queste ricerche.

Già questa è una osservazione di un certo interesse ove si consideri che, come fu premesso, l'apprezzamento quantitativo della colemia salina non era, fino ad alcuni anni fa, possibile. È anche chiaro come prurito e bradicardia siano anch'essi più frequenti negli itteri di questo gruppo, conformemente a quanto è universalmente noto.

Scendendo tuttavia ad un esame di dettaglio, diciamo che sette casi di quelli studiati non presentavano aumento patologico della colemia salina, e quindi non forniscono elementi per la discussione.

Dagli altri casi presi in esame appare come, diversamente a quanto ci si può attendere, in nessuno di essi la bradicardia ed il prurito erano entrambi presenti.

In quattro dei rimanenti 13 casi vi era prurito. Facciamo però rilevare senz'altro come questo sintomo, per la sua stessa natura male si presti ad un esatto rilievo. Colpisce la diversità del distretto cutaneo in cui il prurito è localizzato, la varia epoca di insorgenza rispetto all'età dell'ittero, la sproporzione tra estensione ed intensità del prurito e valore della colemia salina.

Tutti questi dati rendono poco accettabile quindi un'interpretazione semplicistica che ritenesse base fisiopatologica del prurito, l'impregnazione cutanea dei S. B.

La bradicardia venne da noi osservata in 4 casi su 13 che presentavano colemia salina patologicamente aumentata. Il sintomo, benchè non particolarmente frequente, ci è sembrato più importante del prurito perchè più netto e facilmente obbiettivabile elettrocardiograficamente.

Non è possibile, sulla base dei nostri dati, stabilire un rapporto quantitativo tra bradicardia e valore della colemia salina.

Gli ultimi casi (25, 27, 36, 42, 43) hanno la massima importanza rispetto al problema qui in discussione. Infatti, pur trattandosi di ittero per ritenzione con colemia salina, bilirubinemia e con colesterinemia patologicamente aumentata, in nessuno di essi abbiamo potuto osservare nè bradicardia nè prurito.

Il problema del meccanismo dei due sintomi viene perciò da queste osservazioni esattamente posto:

L'incostanza con la quale il prurito e la bradicardia, ricercati sistematicamente, si trovano presenti negli itteri, anche quando si possa sicuramente affermare, mediante il metodo da noi adoperato, presenza di S. B. nel siero di sangue e quindi ritenzione completa, e la constatazione d'altra parte pure abbastanza frequente, della presenza del solo prurito o della sola bradicardia o di entrambi i fenomeni, con assenza completa di colemia salina, fanno ritenere, in accordo con Giordano e coll., che non esiste interferenza fra detti fenomeni e la ritenzione di S. B.

Evidentemente, pertanto, altre cause, che non la sola colemia salina, debbono intervenire nella produzione del prurito e della bradicardia negli itterici.

CONCLUSIONI E RIASSUNTO.

Fatto osservare come il problema della fisiopatologia dei S. B. sia stato trascurato per il passato rispetto ad altri problemi epatici, e messe in evidenza le difficoltà di laboratorio che si opponevano e che si oppongono alla loro perfetta conoscenza biologica, si esaminano brevemente le attuali cognizioni riguardanti la tecnica di dosaggio dei S. B.

Si espone poi il recente metodo adottato, cioè la reazione fosfo-vanilica studiata da Chabrol, Charonnat, Cottet, tecnica che secondo l'A., pure essendo basata sullo stesso fondamentale principio delle precedenti, se ne differisce perchè ha grande specificità e limite di sensibilità molto più esteso.

Fatte quindi notare le varie, principali ricerche cliniche e sperimentali che hanno tentato di interpretare la genesi della bradicardia e del prurito negli itterici, si esamina particolarmente una raccolta di casi nei quali il dosaggio dei sali biliari è stato accompagnato dal controllo sistematico del polso e del prurito.

Da questa casistica si conclude che non è stato sempre possibile trovare un rapporto qualsiasi tra colemia salina da una parte e bradicardia e prurito dall'altra in nessuna delle varie forme di ittero presente in esame (colecistiti, cirrosi, epatiti acute, ostruzioni da tumori, cisti da echinococco, favismo, ecc.) fatto questo che induce a pensare che nella patogenesi dei due sintomi, entrino a far parte altri importanti elementi, non ancora forse noti e studiati.

BIBLIOGRAFIA.

ALDRICH BLEDSOE. *Studies in the metabolism of the bile.* The Journal of biolog. Chem., 1928, t. LXXVII.
BARIETY. *Les sels biliaires.* Thèse de Paris, 1927.
BINET e PERLES. Soc. Méd. des Hôp., 21 giugno 1929.
BULCHBINDER. Arch. intern. med., 1928, p. 743.
CHABROL. *Les Ictères.* Masson ed., 1932.
CHABROL, CHARONNAT e COTTET. Compt. Rend. Soc. Biol., CXVII, pagg. 834-835, 1935.
COPPO M. e MARFORI L. *Controllo chimico e clinico della reazione fosfovanillica per il dosaggio dei sali biliari nel sangue.* Rassegna Fisiopat. Clinica e Terapia, n. 6, 1937.
COPPO M. *Nuovi orientamenti e fatti nuovi in tema di colaiemia.* Minerva Medica, a. XXVIII, vol. II, 1937.
COTTET J. *Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le sang.* Le François, ed., Paris, 1935.
DELLA TORRE e RUSSO. Cuore e Circolazione, n. 4, 1936.
DUMITRESCU, MANTA e HAGIESCO. Bulletin de l'Ac. méd. de Paris, 24 giugno 1928.
DUMITRESCU, MANTA, HAGIESCO e M. MAXIMIN. La Presse Medicale, 9 gennaio 1929.
FREDERICK e DESCAMP. Arch. intern. de physiologie, t. XVI, marzo 1921.
GILBERT, CASTAIGNE. *Le liquide c. r. dans la cholemie.* C.R.S.B., 27 ottobre 1900.
GILBERT, CHABROL, BERNARD. *La cholémie saline dans les ictères.* C.R.S.B., 1920, LXXXIII, p. 1602.
GIORDANO e GALIGANI. *Il metabolismo dei sali biliari come espressione della funzionalità epatica.* Archivio Scienze Mediche, n. 6, 1936.
GIORDANO e LEVI. Archivio per le scienze Mediche, n. 1, 1928; n. 10, 11 e 12 (1929.
ID. ID. Giornale R. Accad. Medica Torino, 9 giugno 1929-29 luglio 1929.
GIORDANO, LEVI e MORACCHINI. Gion. R. Accad. Medica Torino, 19 giugno 1929.
GIORDANO, MARENGO e GALIGANI. *Metabolismo dei sali biliari negli itteri.* Arch. Scienze Mediche, n. 6, 1936.
HERZFELD UND HAEMMERLI. *Die Galle in Stoffwelchsel.* Schw. med. Woch., 1924 e 1925.
KATAYAMA. *Bile acides in jaundice.* Arch. of int. Med., 1928, t. XLII, p. 916.
LECHMANN (C. C.). *Lehrbuch der physiologischen chimie.* Leipzig 2ª ed., 1850, t. I, p. 232.
PARISOT. Congrès Médical, 1910.
SZILARD. *Eine kolorimetrische Methode zur quantitative Bestimmung der Gallensäuren Salze in Blute.* Biochem. Zschfr., 1928, t. CLIX, p. 325.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA E DI TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI.

La glomerulonefrite diffusa acuta quale affezione allergica, Terapia di desensibilizzazione.

Dott. FERDINANDO CORELLI, assistente e docente.

SOMMARIO.

PARTE PRIMA.

Il problema dell'eziologia ma più che tutto della patogenesi della glomerulonefrite diffusa acuta è finora insoluto e discusso.

Ciò si riflette direttamente sulla terapia nella quale ci si deve accontentare più che altro di favorire il decorso spontaneo basandosi sul concetto generale di una terapia di riposo e di risparmio. A causa appunto delle imprecise nozioni patogenetiche non è ancora a nostra disposizione un mezzo col quale si possa influenzare attivamente e favorevolmente il decorso della malattia.

La terapia di desensibilizzazione che noi ora proponiamo, diretta conseguenza dei nuovi concetti patogenetici, ci sembra attualmente il mezzo migliore di cura della glomerulonefrite diffusa acuta.

***

Nel problema patogenetico della glomerulonefrite diffusa si discute la natura infettiva e la natura tossica della forma. L'azione diretta dei germi (streptococchi, pneumococchi, ecc.) è poco probabile, il loro reperto nei reni è rarissimo e la riproduzione sperimentale fallisce. La patogenesi tossica è quella che ha i maggiori sostenitori.

Ma è un'azione tossica diretta? Non pare.

Si sa infatti che con le sole tossine (endotossine per lo più streptococciche) o con le altre numerose sostanze tossiche usate sperimentalmente, mai

è riuscita la riproduzione del vero quadro morboso della glomerulonefrite diffusa, si sono ottenuti invece quadri di glomerulonefrite a focolaio.

È d'altra parte pacifico che nella glomerulonefrite diffusa si tratta di un processo infiammatorio, come lo mostrano i dati anatomopatologici, iperemia delle anse ed edema essudativo notevole nei glomeruli, emorragie e raccolta leucocitaria, formazione di essudato ricco di albumina anche nello spazio capsulare con passaggio di globuli rossi e di leucociti nello spazio capsulare stesso, ecc. Il decorso a regressione completa, guarigione, oppure il passaggio alla fase subacuta e cronica, con trasformazione connettivale del parenchima e sclerosi, è quale si nota nei processi infiammatori di altri organi.

Ora, sia pure accanto ad un'azione tossica, un altro od altri fattori è necessario trovare per darci spiegazione del tipico processo e per spiegare il perchè per esempio dopo una stessa causa, dopo una tonsillite, compaia ora una glomerulonefrite parcellare ora invece una glomerulonefrite diffusa.

Le interessanti recenti acquisizioni sulla infiammazione allergica, sia nel campo sperimentale quanto nella patogenesi umana, ci possono permettere delle deduzioni importanti anche per la patologia renale.

Infatti, e lo diciamo subito, è attraverso il meccanismo allergico che da più parti ora si ammette possano agire le varie sostanze tossiche o non tossiche, di origine batterica o non batterica, per lo più streptococcica gutturale tonsillare.

Si pone quindi il quesito se la glomerulonefrite diffusa possa essere una manifestazione allergico-iperergica dovuta ad una reazione antigene anticorpo a livello dei glomeruli renali e se tale reazione possa essere sostenuta oltre che da un antigene specifico, prodotti batterici diversi, streptococcici o non streptococcici, sostanze medicamentose, alimenti, ecc. anche da fattori aspecifici, come diremo.

Nel massimo conto è da tenere a questo proposito il *terreno organico individuale*, il *terreno allergico* che permette il costituirsi di uno stato di sensibilizzazione.

Un punto di notevole interesse va pure discusso: quale importanza possa avere nel quadro morboso *il raffreddamento*, la « *perfrigeratio* » che attualmente è tenuta in piuttosto scarsa considerazione, a differenza di quando le si dava valore eccessivo.

Diciamo qui quanto sosteniamo altrove per altre affezioni « *a frigore* » per es. per la pleurite. A parte per il momento quanto finora comunemente si sostiene, riguardo alle cause perfrigeranti, aumento della virulenza dei germi, diminuzione delle resistenze organiche, termini un po' vaghi, ci possiamo chiedere se il *raffreddamento possa agire più che tutto come fattore scatenante aspecifico, parallergia, in soggetti comunque in stato di sensibilizzazione*, sensibilizzazione cioè costituitasi per antigeni diversi come si è detto, e quindi streptococcici o non streptococcici, tubercolari o non tubercolari, batterici o non batterici, proteici o non proteici come è nel concetto di parallergia (Moro e Keller).

A questo modo di vedere non si opporrebbe nè l'insorgenza di glomerulonefriti in così dette epidemie nè il decorso febbrile o subfebbrile che talvolta esiste (*febbre allergica*) nè la presenza di lieve splenomegalia; è quanto si osserva in altri campi, quello epatico, ittero catarrale per esempio, che noi consideriamo analoghi a questo renale. Verrebbero in tal modo spiegate anche quelle nefriti « a frigore » in soggetti debilitati, le nefriti castrensi, (il *sovraffaticamento*, ugualmente alla *perfrigeratio*, può favorire l'insorgenza), in

cui non coesiste nè l'abituale angina nè il catarro delle prime vie aeree ma esiste solo il raffreddamento.

Ammettendo questo unico meccanismo d'azione, *azione scatenante aspecifica*, del fattore « raffreddamento » (specialmente azione del freddo umido dopo sudate, ecc.), a noi sembra venga *spiegato in modo soddisfacente l'azione di uno stesso fattore*, « raffreddamento », in *affezioni diverse* e ad *eziologia anche differente ma a patogenesi forse unica*, per es.: glomerulonefrite diffusa così detta « a frigore » e reumatismo articolare in cui si discute anche il valore dello streptococco o meglio dell'infezione streptococcica e pleurite essudativa cosidetta « a frigore » in cui è più spesso in causa l'infezione tubercolare. Questa patogenesi unica potrebbe collegare tali forme diverse.

Può darsi che l'azione del freddo talvolta si possa manifestare anche, determinando con l'ischemia periferica, una congestione interna viscerale con successivo accumulo in un dato organo, di antigene eventualmente circolante e successiva reazione in quell'organo che per precedente e latente sensibilizzazione, si trovasse in stato di poter reagire. Quanto è detto per il raffreddamento può forse valere anche per un altro fattore, l'« *emozione* » che sebbene non figuri nella patologia renale, può, come diciamo altrove a proposito dell'ittero, determinare altri fenomeni allergici (orticaria ab emotione, ittero ab emotione, ecc.).

Oltre che come fattore aspecifico non è escluso che in determinati, speciali casi il raffreddamento e rispettivamente l'emozione possano agire anche *direttamente*, entrando così nel gruppo dell'*allergia da cause fisiche* e rispettivamente *psichiche*.

È noto infatti come in questi ultimi tempi vada sempre più chiarendosi l'importanza che *fattori psichici* (emozioni, ecc.) e *fattori fisici*, caldo, luce, ma specialmente il freddo, hanno nel sostenere sindromi allergiche varie, dalle più lievi e passeggere, per lo più ignorate, alle più gravi e mortali come nei casi di Thannhauser e Grassl, ecc.

Sorvolo sulle orticarie, edemi, sindromi anginoidi da freddo, forme che si possono ripetere col ripetersi del raffreddamento ed accenno alla emoglobinuria parossistica a frigore, autocolloidoclasia a frigore di Widal, la quale è accompagnata (Micheli, Montagnani, Joltrain e Bernard, ecc.) dalla crisi emoclasica e talvolta, come si sa, da prurito, orticaria, porpora, ecc. (1), e

---

(1) Kämmerer discute questa forma sotto il punto di vista allergico, punto che è da prendersi in considerazione anche nella emoglobinuria da chinino in malarici o non malarici (allergia da chinino) con emoglobinuria (P. See, Tzanck e Cottet) come nella emoglobinuria da favismo (allergia da fave).

La partecipazione della malaria in questi casi potrebbe avere lo stesso valore di quello della lues nella emoglobinuria da freddo. Il dato che si possano curare questi pazienti trattandoli ancora col chinino subito dopo l'accesso come consiglia Bastianelli, non sta del tutto contro al concetto allergico perchè si sa che dopo lo choc il paziente può desensibilizzarsi seppure non definitivamente. Un certo sostegno a questo concetto lo possono dare anche i reperti di grande quantità di eosinofili in quasi tutti i tessuti esaminati da Fernan-Nunez secondo cui si tratterebbe essenzialmente di un fenomeno allergico collegato al *plasmodium falciparum*, il chinino precipiterebbe l'attacco in quanto agisce sui parassiti liberando l'allergene.

Questi dati, seppure tuttora molto ipotetici, ci possono guidare intanto ad una terapia di desensibilizzazione anche in questi casi in cui di così scarsi mezzi terapeutici tuttora si dispone: in due pazienti trattati con la nostra terapia di desensibilizzazione noi abbiamo avuto finora risultati negativi, ma si trattava di casi arrivati tardi in Clinica ed in condizioni gravissime. In una glomerulonefrite ad impronta emoglobinurica insorta dopo raffreddamento (caso 7°, vedi avanti) con la nostra terapia le urine emoglobinuriche si sono schiarite rapidamente.

ricordo l'osservazione recente di Horton, Brown e Roth della Mayo Clinic secondo cui alcune delle morti durante il nuoto sarebbero dovute a choc da freddo in soggetti ad esso sensibilizzati. È noto (Horton, Radvan, ecc.) che se un soggetto sofferente per esempio di orticaria da freddo tiene il braccio in acqua fredda, assieme ai fenomeni locali eritema, orticaria, insorgono anche fenomeni generali rossore, ipotensione e talvolta si arriva al collasso, allo choc. Questi fenomeni che sono uguali a quelli che con *istamina* si possono ottenere non si hanno se si tiene un laccio stretto al braccio. Ciò fa pensare che localmente sotto l'azione del freddo si producano delle sostanze, istamina od istamino simili, che passando poi in circolo danno i fenomeni generali, ed anche contemporaneo stimolo alla secrezione gastrica ed il collasso.

Si capisce che se uno di questi soggetti ha un simile collasso mentre sta in acqua, se subito non è soccorso, può affogare.

Per quanto riguarda l'importanza oggi attribuita all'istamina stessa nel fenomeno allergico e per quanto concerne il fenomeno che io ho descritto come « *riaccensione istaminica* » *di manifestazioni allergiche*, rimandiamo al nostro lavoro in cui si discute anche la riaccensione istaminica nella glomerulonefrite diffusa.

***

Le cause più frequenti di glomerulonefrite diffusa sono, come è ben noto, le tonsilliti, le angine, la scarlattina ed il reumatismo articolare, meno frequentemente altre malattie infettive. Anche nel reumatismo acuto stesso è probabile come Micheli e Marcolongo sostengono e come già Escherich e Schick ammisero per la glomerulonefrite post-scarlattinosa, che il processo renale sia in rapporto con la tonsillite coesistente. Ma come agisce l'angina, la tonsillite per dare origine alla glomerulonefrite diffusa? Non sarebbe l'azione tossica nè l'azione batterica diretta, la quale può dare le nefrite a focolaio; in seguito alla tonsillite si costituirebbe invece uno stato di *sensibilizzazione renale* specialmente verso prodotti batterici, per lo più forse streptococcici; altri fattori potrebbero però determinare in altri casi tale stato di sensibilizzazione fattori alimentari diversi, sostanze medicamentose varie, prodotti chemioterapici, ecc. come avviene per altri stati allergici.

La glomerulonefrite, come talvolta la poliartrite, insorge spesso dopo alcuni giorni dalla tonsillite e se talvolta insorge subito, ciò avviene per lo più in pazienti che già avevano sofferto prima di tonsilliti; nella scarlattina la glomerulonefrite diffusa compare verso la terza-quarta settimana dall'inizio dell'esantema — dopo cioè *un periodo di latenza* — che costituirebbe *il periodo di sensibilizzazione*.

Hansen-Pruss, Longcope e O' Brien ed altri hanno pure ottenuto in alcuni casi di nefrite acuta o subacuta cutireazioni positive con filtrati di streptococchi emolitici, ciò però non è stato osservato da altri AA., Barbieri e Pasquali, ecc.

Ammessa come è già anche nella nostra Clinica l'importanza di fattori allergici nella patogenesi del reumatismo, specie nei riguardi della tonsillite, dal lato clinico gli stessi problemi si possono discutere fra tonsille e nefrite, tonsillite ed endocardite.

Veil ammette che talvolta la glomerulonefrite diffusa possa rappresentare un equivalente di un attacco di reumatismo, e Fischer e Longcope, Bordley e Lukens, pensano vi possa essere una grande affinità patogenetica (allergica) fra glomerulonefrite diffusa e reumatismo acuto.

Un dato che potrebbe costituire un punto di contatto fra tonsillite e reumatismo, pancardite, e nefrite, è fornito dalla riaccensione che in ognuna di queste forme si può ottenere con la spremitura o maltrattamento tonsillare, specie in fase di malattia, o con la tonsillectomia.

Allergia renale sperimentale. — Già dall'inizio degli studi sull'anafilassi come quella di ogni altro organo, si era studiata anche l'anafilassi renale. Richet, Longcope, Cesaris-Demel, Rondoni, Nobecourt e Paisseau, Bougton, Puntoni, ecc.

Schick fin dal 1907 ammetteva l'ipotesi che la glomerulonefrite postscarlattinosa fosse da considerarsi quale espressione di reazione allergica del rene di fronte al virus scarlattinoso.

Piazza nel 1918 sperimentalmente in animali solo sensibilizzati con albumina d'uovo e successivamente (1921) in animali sensibilizzati con ripetute iniezioni di globuli rossi e morti per anafilassi, aveva notato che si può avere invece del classico choc, una manifestazione anafilattica viscerale unicamente a carico del rene. Allora parlò di nefrite anafilattica.

Nel 1927 Riccitelli e Ciuffini, in base ai loro risultati ottenuti, facendo l'iniezione scatenante nell'arteria renale di conigli sensibilizzati per via endoperitoneale con siero di cavallo, ammisero giustificata l'ipotesi di una anafilassi renale nei primi stadi di alcune glomerulonefriti acute diffuse.

Questi AA. ottennero pure il trasporto passivo dell'anafilassi renale e l'anafilassi renale sull'organo staccato ed esangue. Costanzi (1929) con la tecnica di Riccitelli ed usando la tubercolina dimostrava che anche in tal modo si possono ottenere lesioni anafilattiche renali. Ciò può stare in accordo col concetto della nefrite allergica tubercolare già descritta da Rist, Kindberg e Cain.

Altre ricerche sono state fatte da Duval e Hibbard, da Pentimalli, Vaubel, Lukens e Loncope, Blackman, Brown e Rake.

Richet figlio, Tzanck e Couder (1930) illustrando tre casi clinici, ammettono verosimile l'esistenza della nefrite anafilattica. Nel primo dei loro casi si trattava di un uomo che aveva ricevuto antecedentemente del siero antitetanico ed era sensibile al siero di cavallo. Sei ore dopo l'ingestione di carne cruda di cavallo; comparve improvvisamente un attacco d'asma, popora, ed una nefrite con albuminuria, edema, ipertensione. Il quadro andò rapidamente a guarigione.

Tzanck e Weiller, descrissero nel 1931 un caso *di anuria anafilattica* con orticaria, insorta dopo iniezione di siero emopoietico.

Tzanck ricorda un'osservazione di Widal nella quale ad ogni crisi di orticaria si aveva un aumento dell'albuminuria e dell'azotemia e discute sulle lesioni renali che accompagnano il quadro generale dell'anafilassi.

Tzanck e Cottet trattando nel 1934 e nel 1936 con Negreanu delle intolleranze renali ricordano casi interessanti propri e di altri AA., in cui la comparsa dei fenomeni avvenne dopo iniezione di siero e dopo uso di medicamenti in dose non tossica e di uso corrente (salvarsan, bismuto, oro, chinino, aspirina, ecc.) assieme ad altre manifestazioni di natura anafilattica, specialmente orticaria. Il decorso per lo più era benigno anche se vi erano azotemie elevate (3-5 ‰) come si vede pure nelle osservazioni di Cohen; però non mancano casi di nefrite ed anuria dopo sieroterapia ad esito letale (Tropea, Bezy e Fabre, ecc.). Due casi di nefrite anafilattica hanno descritto anche Milhit e Fouqet. In uno vi erano edemi ed azotemia moderata, nell'altro

azotemia elevata. La comparsa dopo sieroterapia antidifterica avvenne contemporaneamente agli incidenti classici dell'anafilassi, il decorso fu benigno.

Per certe forme emorragiche specialmente è da considerare inoltre la possibilità di un fenomeno di Sanarelli, allergia emorragica. Halfer e Wolisch (1931) in cavie sensibilizzate con siero di cavallo e studiando le lesioni istologiche renali in vario tempo di distanza dalla scatenante, metodo migliore come dice Cesaris Demel per conoscere le lesioni dell'anafilassi, osservarono che durante e subito dopo lo choc il rene, come già avevano visto Ricitelli e Ciuffini, diventa pallido e si ha una diffusa ischemia specie glomerulare; 48 ore dopo lo choc, i glomeruli ischemici diminuiscono di numero mentre si osservano sempre più glomeruli congesti con emorragie.

Dopo una settimana, secondo questi AA., si osserva una serie di alterazioni degenerative ed infiammatorie sia a carico dell'endotelio vascolare che dell'epitelio tubulare, dopo due settimane i segni infiammatori e degenerativi tendono a regredire.

Letterer osservò che esteriorizzando i reni di rana, dopo 14 giorni dalla iniezione sensibilizzante e cospargendo i glomeruli con siero polverizzato, si aveva solo negli animali sensibilizzati un lungo arresto di circolazione e uno svuotamento dei glomeruli. Tali osservazioni sull'ischemia iniziale possono essere interessanti nei rapporti con la teoria di Volhard sulla genesi vasospastica della nefrite.

Come è noto Volhard pensa ancora all'ischemia da spasmo vasale renale e successivamente generalizzato quale processo principale nella patogenesi della glomerulonefrite ed ammette in via di ipotesi, che, come fatto primario, si tratti di una contrazione allergica dei vasi renali; trova un appoggio a questa ipotesi nelle ricerche del suo allievo Doenecke che mostrò una trombopenia manifesta all'inizio della glomerulonefrite.

Difficile è sapere come e perchè nella glomerulonefrite acuta diffusa si stabilisca, secondo Volhard, accanto o dopo la vasocostrizione renale anche quella generalizzata, responsabile dell'ipertensione arteriosa (spasmo e capillarite allergica diffusa con prevalenza renale?).

Con la teoria del solo angiospasmo ed ischemia di Volhard come è già stato più volte obbiettato, non si possono spiegare le lesioni renali infiammatorie (iperemia, essudazione, ecc.) che l'anatomia patologica ci mostra anche nei primissimi stadi della nefrite (Fahr, Hüchel).

In base però allo studio dell'infiammazione allergica, del fenomeno allergico nel quale si nota come dati primi, spasmo ed edema, si potrebbe pensare che l'angiospasmo e l'ischemia consecutiva possa anche costituire una fase precoce, una delle prime fasi del processo allergico iperergico che sarebbe seguito dall'iperemia, dall'essudazione di masse albuminose, diapedesi di globuli rossi e da proliferazione endoteliale, ecc., ecc. Tale essudazione porta alla raccolta di liquido albuminoso nel connettivo interstiziale, fra le anse capillari dei glomeruli renali che possono venire in tal modo compresse e disorganizzate. Anche da ciò più che dal solo angiospasmo che duri a lungo, potrebbe derivare la scarsezza del contenuto delle anse glomerulari stesse in globuli rossi. In questi ultimi tempi si discute molto l'importanza che l'infiammazione sierosa (Rössle, Eppinger e Scuola, Fahr e Scuola, Gamna) può avere, come in vari altri stati patologici, anche nel processo renale. A tale proposito, noi ci chiediamo, come diciamo altrove nei riguardi dell'ittero catarrale, se tale *infiammazione sierosa*, essudazione sierosa, più che un processo a sè, non possa talvolta costituire una componente, una parte

del processo infiammatorio nel nostro caso di natura allergica, della *infiammazione allergica*. È da tenere naturalmente poi in gran conto il sistema neurovegetativo e reticoloendoteliale anche locale per la loro importanza nella reazione allergica.

E veniamo alle ricerche di Masugi. Tale A. ha il merito di avere ridestato l'interesse sull'argomento riproducendo il quadro sintomatologico ed anatomopatologico della glomerulonefrite diffusa. Masugi coi suoi collaboratori, iniettando ad anitre una emulsione di rene di coniglio, ha ottenuto una nefrotossina, il siero di anitra diventa tossico per il rene del coniglio, sì che iniettato in vena a questo animale riproduce la glomerulonefrite diffusa, simile a quella spontanea dell'uomo.

Le lesioni dipendono, come dice l'A., dall'intensità antirenale e dalla quantità della nefrotossina che si fa agire.

Nel primo grado di lesione si ha un aumentata permeabilità dei capillari glomerulari e processi extracapillari come il riempimento del lume capillare con masse albuminose omogenee, ammassamento di leucociti, proliferazione delle cellule endoteliali ed anche una caratteristica ischemia. Nelle lesioni più intense si ha formazione di trombi di fibrina nelle anse con aumento dell'essudato albuminoso, contemporaneamente anche le arteriole possono essere coinvolte mostrando varie lesioni della parete come rigonfiamento e degenerazione vacuolare degli elementi della parete stessa. Nelle forme di lesione più grave, invece dell'ischemia si ha la stasi permanente nei capillari glomerulari e di conseguenza necrobiosi del parenchima e delle pareti vasali.

Tali alterazioni sono simili a quelle che si hanno nell'infiammazione iperergica, come Rössle e Scuola hanno mostrato e trovato anche nel rene, e sono quelle che si ottengono nell'anafilassi locale.

Infatti in tal caso nel punto del tessuto sensibilizzato dove l'antigene ha agito direttamente si ha stasi capillare quasi istantanea; attorno a questo punto, dove l'azione dell'antigene è minore si ha un aumento della permeabilità capillare con fuoriuscita di masse plasmatiche e leucociti mentre il lume capillare è privo o quasi di globuli rossi (Arthus, Rössle, Gerlach, ecc.).

Alle lesioni istologiche ottenute da Masugi, possono corrispondere dal lato clinico i sintomi classici della glomerulonefrite diffusa; albuminuria, ematuria, cilindruria, ipertensione, iperazotemia ed edemi. Talvolta ottenne anche un raggrinzamento dell'organo come nel rene grinzo secondario, accompagnato da ipertrofia cardiaca. Nell'uomo anche Masugi, che sta tuttora lavorando su questo argomento, pensa che la glomerulonefrite diffusa possa essere dovuta ad una sensibilizzazione batterica, specie streptococcica.

Le ricerche di Masugi sono state confermate da Fahr e Scuola (Emprich).

Numerose osservazioni sperimentali anatomo-patologiche vanno derivando tuttora da queste importanti ricerche da parte di vari AA.: Krilov, Quark, Arnold, Weiss, Kowalcichowa, Koranyi e Hámori, Arnott, Kellar e Matthew, Aklström.

Kashivabara avrebbe preparato una nefrotossina ad azione distinta, una tubulo tossina, ottenuta usando il tessuto epiteliale, questa darebbe prevalenti lesioni epiteliali nefrotiche, ed una glomerulotossina ottenuta con sostanza renale integrale; questa invece darebbe lesioni corrispondenti alla glomerulonefrite acuta e subacuta umana. Interessanti ricerche, complessivamente in accordo con quelle di Masugi, hanno pure condotto recentemente dal lato fisiopatologico, anatomopatologico nella fase acuta e cronica della glomerulo nefrite diffusa da siero antirene, Smadel, Smadel e Faar, Swift e Smadel. Bat-

taglia sperimentando con piccole dosi di siero antirene, nefrotossina, ha pure notato che dal 6° al 42° giorno si ha una intensa iperemia con stravaso di sangue e successivamente proliferazione degli endoteli ed anemia glomerulare. Da tutti questi dati ci sembra che l'ipotesi patogenetica allergica della glomerulonefrite diffusa trovi giustificazione. Un dato di notevole importanza e di ordine terapeutico noi possiamo ora aggiungere, costituito dai risultati, da noi per la prima volta ottenuti, con *una terapia di desensibilizzazione*. A tale proposito sarebbe altrettanto interessante osservare i risultati di tale terapia anche negli animali in cui sperimentalmente si è provocata la glomerulonefrite diffusa.

Prima di parlare di questa terapia di desensibilizzazione vogliamo brevemente accennare ad un altro punto.

Finora si è trattato della glomerulonefrite diffusa comune ad eziologia per lo più gutturale, a frigore; viene ora naturale la domanda: Esiste fra questa forma e la nefrite della chemioterapia, della trasfusione, della sieroterapia, ecc., specie dal lato patogenetico, qualche rapporto?

A prima vista si potrebbe restare perplessi, in base però ai nuovi dati patogenetici e terapeutici più avanti discussi per la glomerulonefrite diffusa comune e quelli ammessi per le forme da chemioterapia (Tzanck, ecc.), un certo rapporto potrebbe esistere.

Già in precedenti lavori (1934-1936) noi abbiamo ricordato vari incidenti della chemioterapia (arsenobenzolo, bismuto, oro, mercurio, piramidone, chinino, ecc.), come possano cioè insorgere anemie, agranulocitosi, porpore, fenomeni nervosi, orticarie, artralgie, asma, edemi, ittero, nefriti, ecc.

Orbene, in questi vari tipi di reazione, la componente allergica, già ammessa da vari AA. (Tzanck, Bernard, ecc.), sarebbe di primaria importanza, ugualmente si potrebbero considerare le nefriti della trasfusione e quelle della sieroterapia. Queste ultime fanno parte del quadro multiforme di incidenti della sieroterapia, incidenti precoci e tardivi (malattia da siero) e che possono colpire qualsiasi organo, dalla cute al sistema nervoso, dai reni al fegato, ecc., e che, come è ben noto, si considerano fenomeni di sensibilizzazione. Si vede perciò che tali forme di nefrite a parte i reperti anatomopatologici nelle nefriti della chemioterapia ancora non completamente noti, potrebbero in certo modo accostarsi dal lato patogenetico ed anche dal lato terapeutico, alla glomerulonefrite diffusa acuta.

Anche in questa vi possono essere, sebbene più di rado, contemporanei fenomeni simili a quelli che si osservano nelle nefriti della chemioterapia.

Per esempio in un nostro caso (I, vedi avanti) di glomerulonefrite acuta diffusa, dopo raffreddamento, comparve rapidamente all'inizio, prima un notevole *edema a tipo angioneurotico* localizzato solo ad un grande labbro, senso di tensione dolorosa e prurito intenso, successivamente l'edema si è diffuso al resto del corpo quivi coi caratteri del comune edema renale. È anche da chiedersi in questo caso: se tale edema tipo angioneurotico fosse comparso intracerebrale avrebbe dato una manifestazione tipo eclamptico? ciò è importante per la discussione patogenetica di tali manifestazioni. In un altro paziente dopo aver bevuto un litro di latte comparve con dolori addominali intensi e diarrea profusa con sangue, una glomerulonefrite con albuminuria del 20 ‰, ematuria, cilindruria ed ipertensione che andò in pochi giorni regredendo spontaneamente.

I vari fenomeni contemporanei, le forme associate cioè, che si possono manifestare in ogni condizione allergica si possono spiegare se si tiene pre-

sente che, ammesso il processo di sensibilizzazione, alla sensibilizzazione partecipa tutto l'organismo, benchè poi la reazione allergica principale si localizzi in un determinato punto od organo (Klinge, Knepper, ecc.).

Un certo riavvicinamento fra la glomerulonefrite diffusa di osservazione corrente e nefriti della chemioterapia vien da noi fatto anche in base a quanto osserviamo nel campo epatico a proposito di ittero catarrale ed itteri della chemioterapia, delle trasfusioni, ecc.

L'ittero cosidetto catarrale, infatti, come dico estesamente altrove è da me considerato quale possibile epatite allergica, la stessa componente allergica è ammessa pure per gli itteri (epatiti) della chemioterapia e da me, anche per l'ittero « ex emotione ».

In tutti questi vari tipi di ittero noi abbiamo condotto una uguale terapia, terapia desensibilizzante, ottenendo eguali rimarchevoli risultati. Infine ricordiamo le sindromi associate epato-renali che durante la chemioterapia, la sieroterapia e talvolta la vaccinoterapia, ecc., si possono osservare, *le epatonefriti* da considerarsi spesso sullo stesso piano patogenetico (Vague) e quindi terapeutico.

Accenniamo di sfuggita poi alle manifestazioni allergiche delle vie urinarie, coliche renali allergiche, cistiti allergiche, ecc. Come si può ammettere, che possano patogeneticamente corrispondere alcune manifestazioni parenchimali renali ed epatiche, glomerulonefrite diffusa e ittero catarrale-epatite diffusa allergica, così si potrebbe ammettere che le manifestazioni allergiche delle vie urinarie possano corrispondere alle uguali manifestazioni delle vie biliari; coliche biliari allergiche, colecistiti allergiche.

Trattamento: Terapia desensibilizzante.

Ammessa come ipotesi la possibile patogenesi allergica della glomerulonefrite acuta diffusa, ho voluto condurre una *terapia di desensibilizzazione*. Essendo sconosciuto l'eventuale antigene, che secondo le premesse potrebbe anche essere diverso da caso a caso, fu praticata una *terapia di desensibilizzazione aspecifica*.

Dopo una serie di osservazioni condotte da più di due anni a questa parte anche in altri campi della patologia allergica, con sostanze diverse e con dosi diverse, attualmente noi usiamo l'iposolfito di magnesio o di sodio associato al cloruro di calcio in soluzione fisiologica glucosata.

In qualche caso all'inizio della cura si associava anche l'autoemoterapia; successivamente ho notato che per lo più è sufficiente anche la sola terapia con iposolfito e calcio.

La formula che noi usiamo ora è la seguente:

Iposolfito di magnesio	gr. 1
Cloruro di calcio	» 0,80
Glucosio	» 1
Soluzione fisiologica	cc. 10

per 1 fiala, uso endovenoso. Al posto dell'iposolfito di magnesio si può eventualmente usare l'iposolfito di sodio (gr. due).

Sull'uso del calcio e specialmente dell'iposolfito nella terapia generale delle malattie allergiche, quale desensibilizzante aspecifico, non occorre far parola. L'iposolfito di sodio e di magnesio entrati da vari anni nella terapia abituale delle forme allergiche, specie in dermatologia, dopo le indicazioni di Ravaut e Lumière, ecc., hanno oggi larga applicazione (Jausion, Lenègre e Vendel, ecc.).

Noi pure usiamo correntemente la formula suddetta in numerose condizioni allergiche con buoni risultati (eczemi, dermatiti, orticarie, pruriti, certe eritrodermie, malattia da siero, emicranie, ecc.). Nella peliosi reumatica è il trattamento secondo noi migliore, con cui possono scomparire oltre alle manifestazioni cutanee, rapidamente anche i sintomi renali. Nelle coliti allergiche abbiamo ottenuto risultati definitivi in casi che duravano resistenti da anni.

Ugualmente trattiamo, come già si è detto, l'ittero catarrale, l'ittero della chemioterapia e l'ittero ex emotione.

Il calcio è già stato usato per lo più *per bocca ad* alte dosi da alcuni autori nella terapia delle nefriti quale diuretico e Volhard ricorda che si possono avere dei risultati molto buoni però afferma che eccezionalmente con esso si può ottenere l'abbassamento della pressione arteriosa. Hulse usò con vantaggio il cloruro di calcio nelle nefriti castrensi e Blum pure lo consiglia sempre per la sua presunta azione diuretica che a noi però non risultò tale (vedi avanti).

Condotta del trattamento.

Nella cura della glomerulonefrite diffusa si deve fare attenzione alle dosi e si devono seguire accuratamente i primi risultati.

Noi iniziamo con dosi piccole, 3-5 cc. per endovena ed a seconda dell'età del paziente e continuiamo con 5 raramente 7-8 cc. Le prime tre, quattro iniezioni si possono fare preferibilmente a giorni alterni, le altre anche ogni terzo e poi quarto giorno. In ogni caso è da seguire molto attentamente che non aumenti l'ematuria, allora si sospende la cura. I casi migliori sono appunto quelli con scarsa ematuria.

Se si associa, pure per la sua azione desensibilizzante, l'autoemoterapia, alla fine di ogni iniezione, si aspirano con la stessa siringa 10 cc. di sangue che si iniettano subito profondamente nelle masse muscolari dei glutei.

L'iniezione *endovenosa* di iposolfito e calcio è da farsi a digiuno e sempre con *grandissima lentezza* perchè sia l'iposolfito di magnesio che il cloruro di calcio danno un forte senso di calore per tutto il corpo e si può avere in alcuni soggetti se si inietta rapidamente anche nausea e vomito: per 5 cc. si devono impiegare 5-8 minuti; si inietta prima mezzo cc., si aspetta che arrivi e scompaia l'ondata di calore che si diffonde dal capo, dalla bocca a tutto il corpo, e si reinietta solo allora un altro mezzo cc. e così via. In tal modo noi non abbiamo mai avuto disturbi nè immediati e tanto meno tardivi, in più di mille cinquecento iniezioni fatte complessivamente finora in svariate affezioni in due anni di cure.

Quante iniezioni si devono fare? Nei nostri casi abbiamo fatto da un minimo di 3-4 endovenose ed un massimo di 10-12. *Talvolta sono sufficienti tre-quattro sole iniezioni.*

Il paziente seguirà i consigli dietetici abituali, riposo a letto ben coperto e borse calde specie alle regioni renali.

Nessun diuretico è necessario al più si può dare un grammo di teobromina. Solo se le condizioni cardiache lo richiedono si faranno gli abituali cardiocinetici, in caso di ipertensione notevole, di segni cerebrali, di minaccia di eclampsia o di eclampsia in atto, le cure abituali necessarie per la terapia del momento: salasso, puntura lombare, ecc. Successivamente anche questi fenomeni sono in modo chiaro influenzati dalla terapia desensibilizzante

Durante la cura si seguiranno con particolare attenzione i *dati urinari*: *diuresi*, *albuminuria*, *cilindruria*, *ematuria*, e l'andamento della *pressione arteriosa* e dell'*azotemia*, oltre che le condizioni generali e gli eventuali fenomeni di accompagnamento.

RISULTATI DEL TRATTAMENTO.

I risultati si vedono abitualmente subito già ai primi giorni, dopo la seconda, terza iniezione e si manifestano con: 1) *aumento della diuresi;* 2) *caduta dell'ipertensione, dell'iperazotemia e dell'albuminuria;* 3) *miglioramento dello stato generale talvolta in modo rapido e sorprendente.*

Dall'osservazione dei casi di glomerulonefrite acuta finora così trattati si vede infatti che si ottiene subito: *un aumento della diuresi*: dalle cifre abituali di oliguria si passa e si supera il litro già al secondo, terzo giorno di cura nei casi comuni, ed a seconda dell'intensità degli edemi si arriva facilmente anche ai 2-3 litri giornalieri. Ne consegue una rapida regressione degli edemi stessi e dei versamenti cavitari se esistevano, con relativa caduta del peso corporeo. Un nostro ragazzo (caso 2°) che presentava un anasarca perdette nei primi sei giorni di cura, 13 kg. di peso.

Con l'aumento della diuresi l'albuminuria si riduce in modo rapido fino a traccie che rimangono poi per vari giorni.

Con tale *sblocco renale* anche la cilindruria regredisce notevolmente, qualche cilindro e frammento di cilindro, tuttavia può rimanere per vari giorni anche a pressione ed azotemia normali.

La mancata riduzione dell'albuminuria e della cilindruria in un caso di glomerulonefrite diffusa, può far pensare ad una contemporanea componente nefrotica (vedi caso 8°).

L'ematuria pure diminuisce parallelamente, anch'essa può avere poi la tendenza a rimanere microscopica per qualche tempo. I casi che presentano notevole ematuria sono da trattare con particolare prudenza e con dosi più leggere e più distanziate, perchè l'ematuria può eventualmente aumentare anche se tutto il resto del quadro morboso migliora; analogamente a quanto può accadere con la diatermia renale (Gedda) e col « colpo d'acqua » di Volhard.

Contemporaneamente allo sblocco renale inizia la caduta della ipertensione arteriosa e dell'iperazotemia.

Diciamo contemporaneamente anche per la pressione, perchè non sapremmo dire se questa cominci a diminuire prima dell'aumento della diuresi o meglio con essa o dopo di essa.

L'azotemia e la pressione anche da valori elevati si riducono rapidamente ed in pochi giorni, 3-7 *giorni in media*, nei casi acuti comuni, *arrivano alla norma.* Ciò, specie nei riguardi dell'ipertensione arteriosa, è di grande importanza nella discussione patogenetica del fenomeno.

Cade subito al secondo, terzo giorno *anche la febbre*, la *febbricola* che molto spesso esiste nelle glomerulonefriti acute diffuse (37°,1-37°,4). Anzi questa caduta della febbricola è uno dei primissimi segni a manifestarsi, si nota già alla prima, seconda iniezione, *febbre allergica*, su cui ritorneremo. Successivamente pur rimanendo l'apiressia nel giorno dell'iniezione può corrispondere alla sera qualche decimo di più del giorno precedente e seguente.

Lo stesso si osserva con questa terapia sulla *febbricola dell'ittero catarrale*: scomparsa immediata quasi costante.

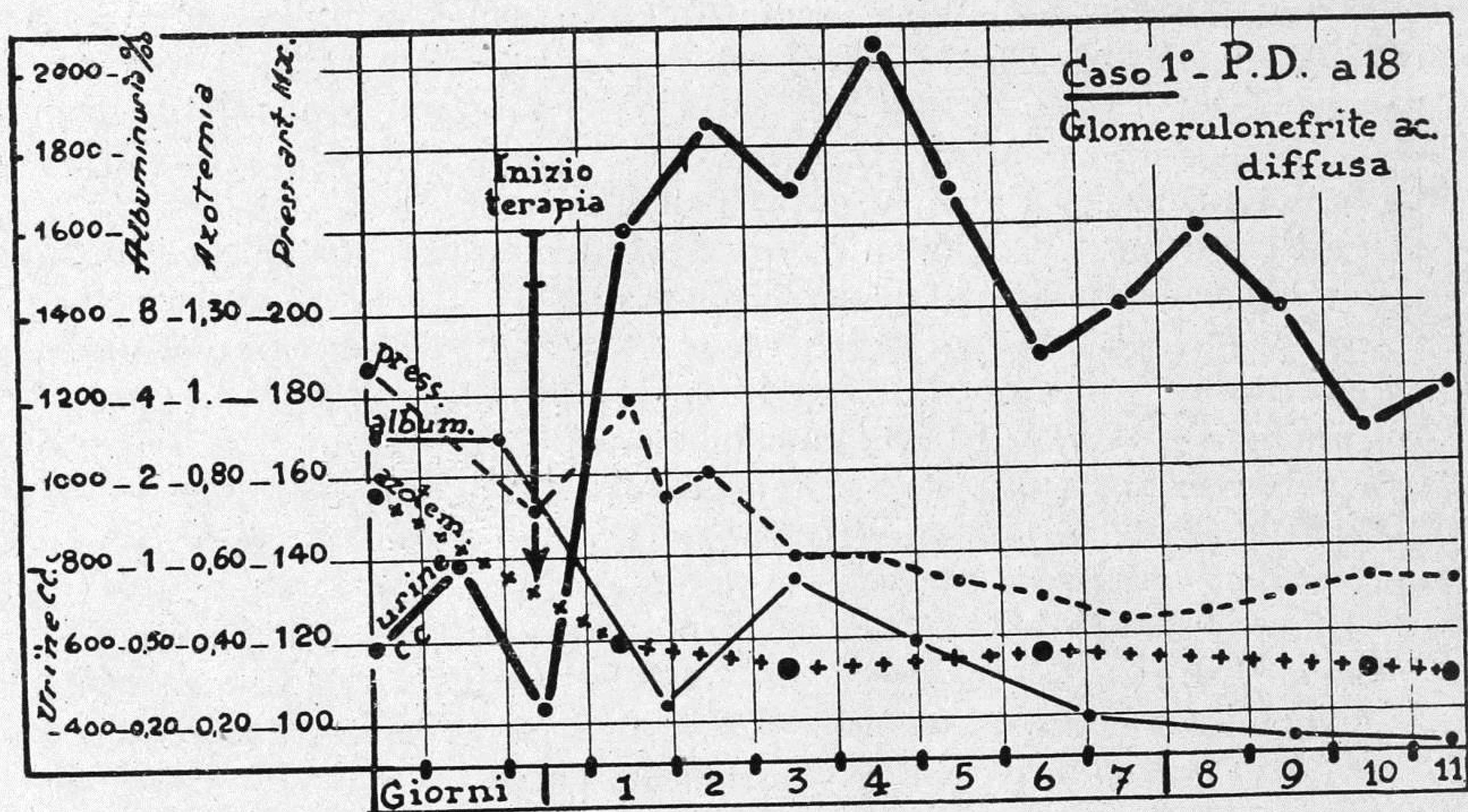
Le *condizioni generali* del paziente migliorano subito e cessano i disturbi

gastro-intestinali, la nausea ed i vomiti che talvolta esistono e la cefalea, mentre le forze e l'appetito aumentano ed il sonno si fa tranquillo.

Sorprende talvolta la rapidità di ripresa generale delle forze, dell'appetito, della cenestesi. Tale stato di benessere permette anche un aumento della dieta pur restando sempre nei cibi permessi e quindi un *aumento del peso corporeo* dopo che sono scomparsi gli edemi ed un miglioramento anche della *crasi sanguigna*, ecc.

In nessuno dei nostri casi si è visto comparire durante la cura l'eclampsia, anche quando esisteva torpore psichico, vomiti, pressione arteriosa elevata, polso frequente; con l'inizio della cura tali segni sono regrediti.

Col miglioramento così avviato e con la scomparsa degli edemi anche le prove della funzionalità renale, concentrazione e diluizione, ritornano gradatamente normali.



Grafica 1.

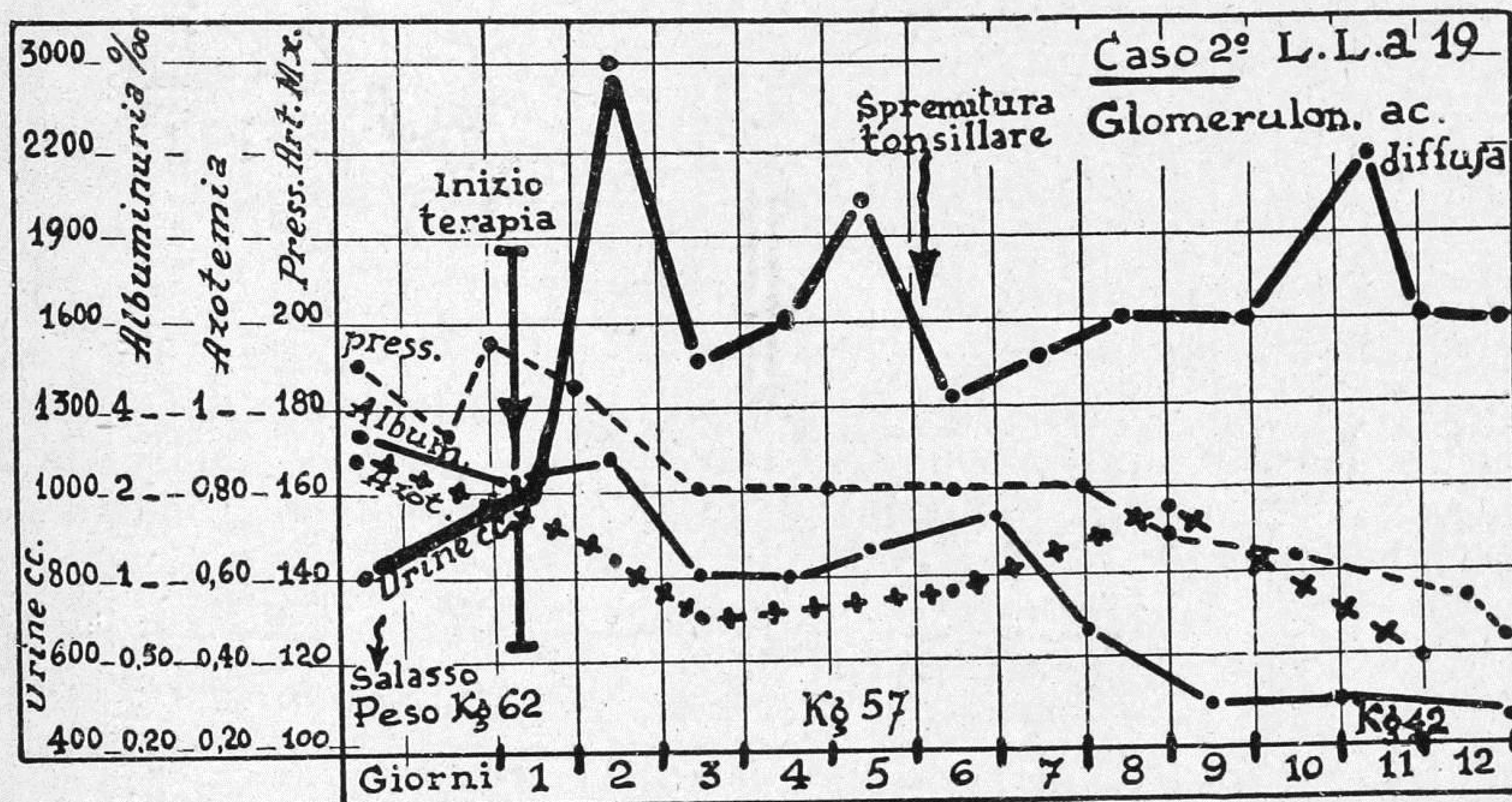
Oltre ai dati urinari, ematochimici e pressori, anche la crasi sanguigna viene bene influenzata: la *leucocitosi* modesta (9-13.000) che nei casi acuti quasi sempre esiste si riduce presto, e migliora anche l'*anemia*, aumenta il numero dei globuli rossi e la percentuale dell'*Hb*. Tale aumento è reale, specie nei casi di una certa durata, e non imputabile solo alla scomparsa dell'edema e dell'angiospasmo periferico. Si osserva talvolta durante il miglioramento una marcata piastrinosi. La velocità di sedimentazione tende a diminuire con un certo ritardo su quello che è il miglioramento rapido iniziale. I seguiti residuali che si hanno nei casi trattati con i metodi classici, lievissima albuminuria, ematuria microscopica, con azotemia e pressione tuttavia normali, si possono avere, come si è detto, anche con questo trattamento.

Complessivamente *con la terapia desensibilizzante da noi fatta* nei nostri 9 casi di *glomerulonefrite acuta diffusa*, si è osservato *costantemente un immediato avviamento alla guarigione*, in modo nettamente più rapido di quanto non si ottenga con ogni altra terapia.

L'aumento notevole, talvolta rapidissimo, della diuresi, con riduzione degli edemi, — *lo sblocco cioè renale* — con caduta dell'iperazotemia e del-

l'ipertensione, con miglioramento dello stato generale, avvennero in modo così netto ed in rapporto con la terapia da far pensare che *questo indirizzo desensibilizzante* e *questo metodo*, possa costituire nella *glomerulo-nefrite acuta diffusa*, attualmente *il trattamento che dà i migliori risultati*, efficace anche nelle cosidette complicazioni della malattia (spasmi vascolari, ecc.).

Se è vero che anche spontaneamente, ogni caso di glomerulonefrite acuta diffusa « dovrebbe » come sostiene Volhard, guarire, bisogna vedere come ed in quanto tempo la guarigione avviene. Nelle nostre osservazioni, costantemente con l'inizio della nostra terapia, iniziò la regressione del quadro morboso. Noi pensiamo quindi che aggiungendo alle cure abituali di risparmio e di riposo e *quanto più precocemente è possibile questa cura desensibilizzante*, il decorso morboso possa venire abbreviato e migliorato e con ciò si possa *ridurre la percentuale dei casi che passano alla fase subacuta e cronica.*



GRAFICA 2.

Assieme al miglioramento renale, si nota anche la scomparsa di altri disturbi che il paziente eventualmente presentava prima o contemporaneamente; in una nostra bambina (caso 3°) appartenente ad una famiglia con chiare note allergiche, con la guarigione così ottenuta della nefrite, scomparvero pure le intense emicranie che da anni intermittentemente spesso la colpivano tanto da impedirle di frequentare la scuola.

Un secondo nostro nefritico (caso 8°) che aveva presentato spesso accessi di emicrania, fu dopo il trattamento, da questa ugualmente liberato.

***

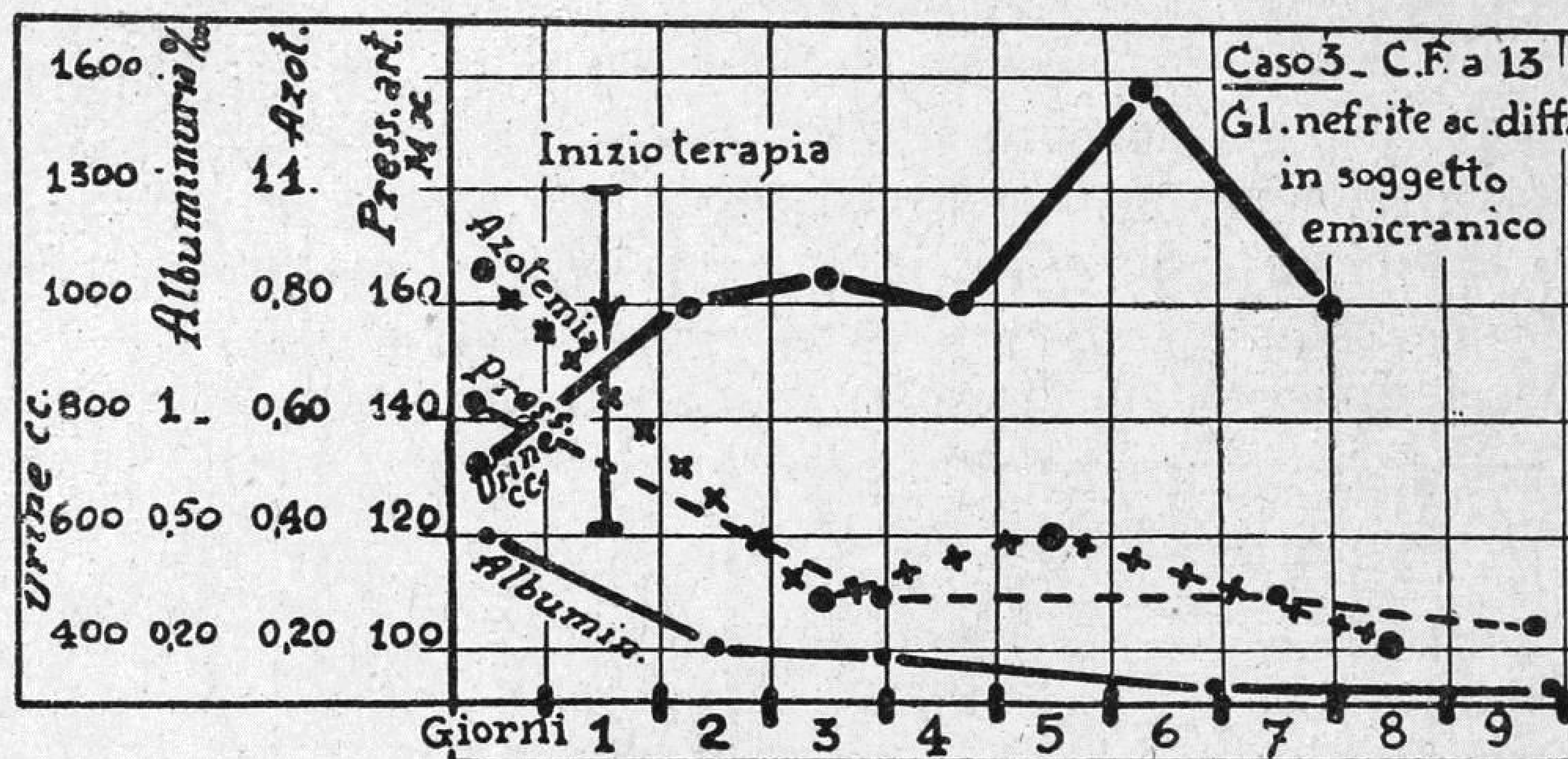
Risultati in forme renali differenti dalla glomerulonefrite diffusa. Tale terapia non si è dimostrata così attiva in due casi di *glomerulonefrite a focolaio.* Tale forma ha una patogenesi diversa dalla nefrite diffusa, essendo in rapporto probabilmente con l'azione tossico-batterica diretta, in essa anche i reperti batteriologici urinari, a differenza di quanto avviene per la glomerulonefrite diffusa, sono per lo più positivi, specie per lo streptococco, come anche da nostre ricerche si è potuto notare.

Nessuna azione si è ottenuta in un caso di *amiloidosi renale.*

Nella *nefrosi lipoidea* questa terapia può essere fatta assieme agli altri mezzi ma non sembra avere da sola una diretta influenza, come nella *glomerulonefrite acuta diffusa che rimane il campo di elezione.*

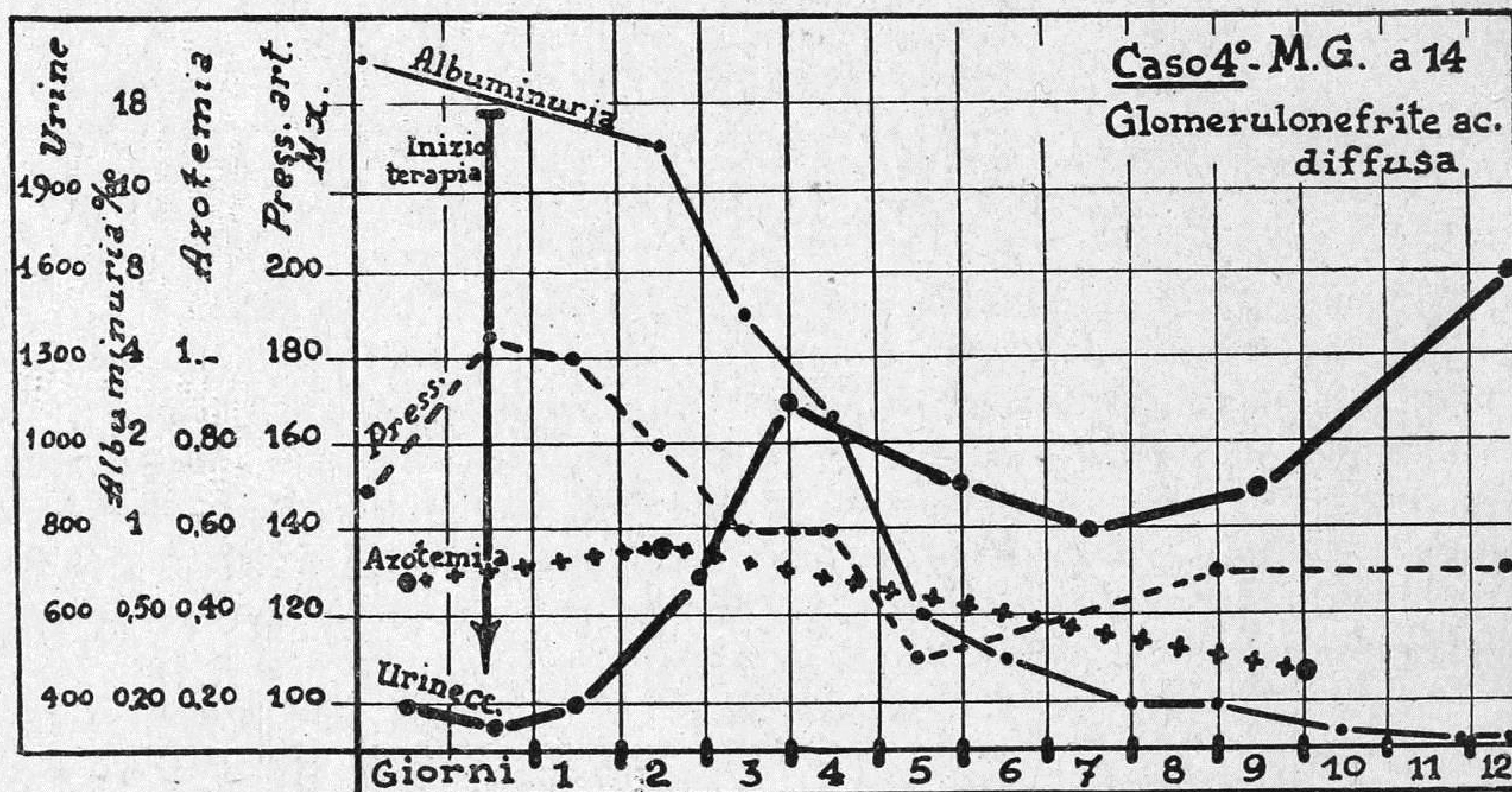
Interessante a questo riguardo un caso (caso 8°) in un giovane di 24 anni con grave glomerulonefrite diffusa a decorso protratto iniziata *circa tre mesi prima*.

Vi era iperazotemia (2,22‰) con ipertensione 170-100, edemi notevolissimi ed albuminuria pure molto elevata da far pensare per questo anche ad una componente nefrotica.



GRAFICA 3.

Con la terapia di iposolfito di magnesio e calcio è regredita rapidamente l'ipertensione, e l'iperazotemia così elevate (segni nefritici), migliorato lo stato generale, ridotti parzialmente gli edemi e l'ematuria. Ma l'albuminuria e la cilindruria sono state poco influenzate. Successivamente dopo una fase di



GRAFICA 4.

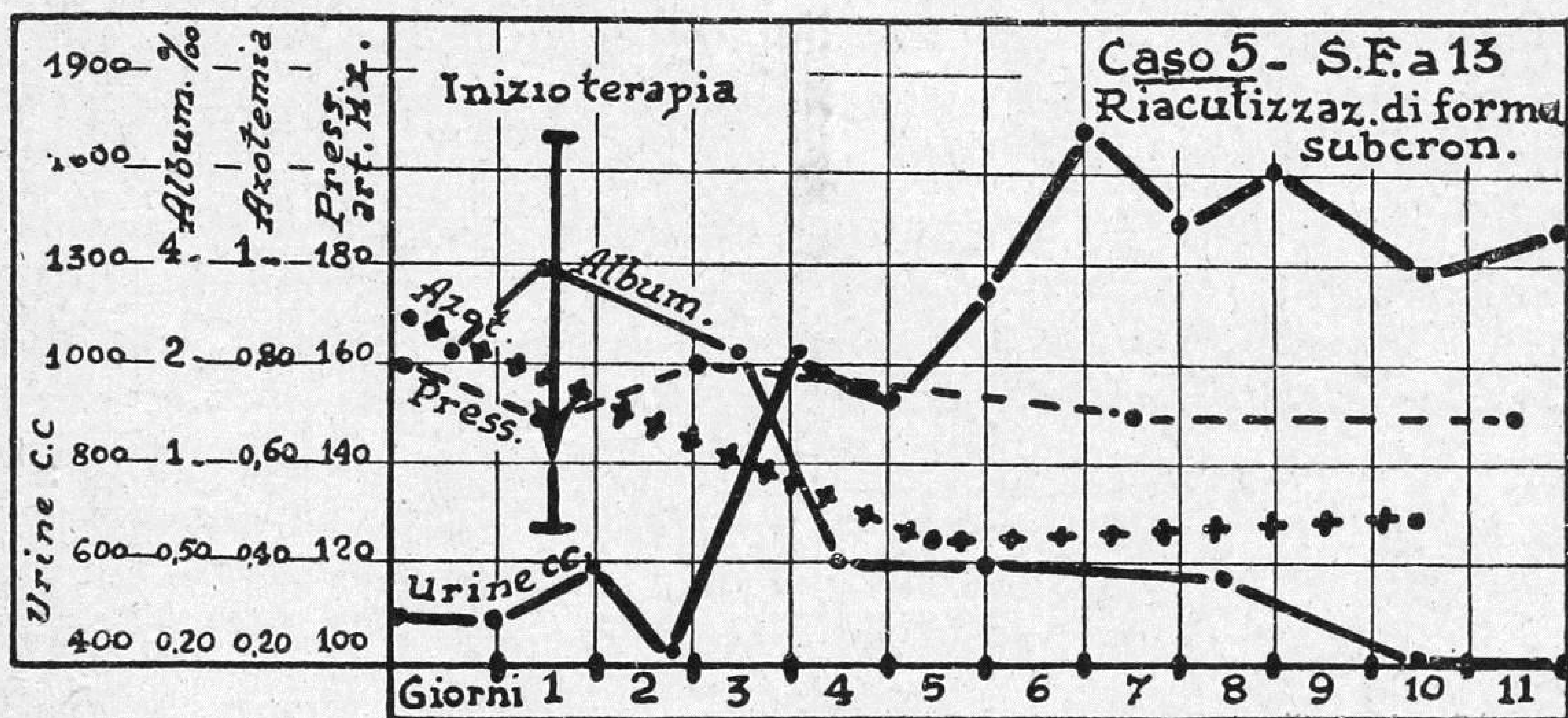
riduzione dell'albuminuria e dopo la tonsillectomia si instaurava una *nefrosi lipoidea post-nefritica* con ipercolesterinemia, granuli birifrangenti, azotemia e pressione arteriosa normale. In questa fase nefrotica la nostra terapia da sola non si è dimostrata così attiva come nella fase precedente glomerulonefritica. Un trattamento associato con estratti tiroidei e con forni di Bier, ha gradatamente portato poi a regressione anche della nefrosi in tempo relativamente breve, circa due mesi. Come la glomerulonefrite acuta comune,

ugualmente in modo rapido, viene influenzata la *glomerulonefrite diffusa* che insorge durante il *reumatismo articolare*.

Poiche patologicamente si potrebbero considerare, come si è detto, sullo stesso piano (allergico) anche la nefrite *castrense*, la *nefrite* della *trasfusione* e la *nefrite della chemioterapia* (arsenobenzolo, oro, bismuto, ecc.) la terapia desensibilizzante trova anche in tali forme una indicazione e così nella nefrite della peliosi reumatica di Schönleim-Henoch cui già abbiamo accennato.

Un'altra osservazione desideriamo fare riguardo alla rapidità con cui si riducono con tale terapia, i segni renali dell'ittero catarrale.

È noto che nell'ittero così detto catarrale vi è con una certa frequenza, albuminuria per lo più modesta con cilindruria talvolta marcata, come in diversi nostri casi, vi sono i così detti cilindri biliari, cilindri jalinogranulosi, impregnati di pigmenti biliari, vi sono globuli bianchi e talvolta globuli rossi, l'azotemia è però normale. Ora questi segni renali che noi non crediamo attribuire all'azione tossica degli acidi biliari, dopo la seconda, terza iniezione scompaiono quasi costantemente e definitivamente.



GRAFICA 5.

È anche questo un risultato degno di nota nei riguardi specialmente degli itteri infettivi, come è detto altrove.

Nelle forme di glomerulonefrite in netto rapporto con tonsillite recidivante, nelle forme con decorso protratto entrerà in discussione, come è abituale, dopo provato il nostro trattamento desensibilizzante, anche la tonsillectomia. Su questo tema ulteriori osservazioni sono necessarie specie nei riguardi del decorso lontano dei casi trattati con la *sola terapia desensibilizzante*.

MECCANISMO D'AZIONE DELLA TERAPIA.

Come agisce questo trattamento con iposolfito di magnesio e cloruro di calcio nella glomerulonefrite diffusa?

Esso è stato iniziato col concetto di fare una terapia di desensibilizzazione; era però anche da chiedersi se i risultati così ottenuti, non si dovessero attribuire ad *una azione diuretica* diretta della terapia stessa. Abbiamo già ricordato che Volhard, Blum ed altri, consigliano il cloruro di calcio, uno dei componenti della nostra formula, ad alte dosi e per bocca quale diuretico e ricordiamo ora che Lebduska ha segnalato che l'iposolfito di sodio avrebbe un'azione diuretica. Secondo questo autore l'iposolfito di sodio endovenoso determinerebbe nel cane dopo 30-90 secondi una forte diuresi e dopo un'ora

una diuresi maggiore dell'iniziale, mentre nel rene secondo i tracciati volumetrici si avrebbe vasodilatazione che scompare dopo 10-15 minuti per lasciar posto sia allo stato normale sia ad una vasocostrizione moderata.

Tale azione diuretica non legata alla vasodilatazione renale, viene attribuita sia alla qualità di cristalloide dell'iposolfito stesso che all'azione eccitatrice specifica sull'epitelio renale.

Date queste ricerche, noi abbiamo controllato nell'uomo tale supposta azione diuretica.

Perciò ad un gruppo di 10 pazienti a rene completamente sano si somministrò un bicchiere d'acqua ogni ora per sei ore e si misurò per 18 ore complessive la quantità di urina eliminata ogni ora. Due prove in ogni caso erano fatte una senza iposolfito di sodio o di magnesio e calcio, l'altra iniettando endovena alla terza ora queste stesse sostanze, talvolta anche in dose doppia di quella abituale terapeutica.

Senza riportare tutte le tabelle, la conclusione delle nostre ricerche è che l'iniezione endovenosa di iposolfito di sodio solo e di iposolfito e calcio nel rene sano *non determina un aumento della diuresi nelle varie frazioni urinarie* fino alla 15ª ora, anzi dobbiamo dire che in qualche caso alla prima ora, dopo l'iniezione si determina una modica riduzione della diuresi che viene compensata successivamente.

Questo corrisponde a quanto accade per la secrezione biliare che, secondo nostre altre osservazioni, non viene aumentata, come lo stesso Lebduska con l'iposolfito di sodio ha descritto nei cani e neppure coll'iposolfito di magnesio e calcio sia per endovena che per duodeno sondaggio.

Non sarebbe quindi attraverso un'azione diuretica diretta che queste sostanze agiscono. Ora a parte il fatto che non sono noti dei *diuretici che nel rene ammalato acutamente* (glomerulonefrite diffusa acuta) abbiamo un'azione così netta come si è visto nei nostri casi e *continuata* senza riuscire eventualmente dannosi, restano da considerare anche i *vantaggi notevoli* che rapidamente si manifestano con questa terapia su tutto il *rimanente corteo di sintomi*: stato generale, forze, appetito, nausea, vomiti, iperazotemia, ipertensione: ciò fa pensare che attraverso *un'azione generale* la nostra terapia agisca, *modificando le condizioni umorali e locali.* Ciò avverrebbe anche in modo costante e persistente, perchè non è lo *stimolo momentaneo, acuto,* passeggero che essi determinano, ma una volta *ottenuto lo sblocco, che si può ottenere anche con 2-3 sole iniezioni, si è rapidamente avviati alla guarigione.*

Per queste varie considerazioni ed anche ricordando gli analoghi spiccati vantaggi che con questa stessa terapia si ottengono in altre forme nettamente allergiche, certe urticarie, certi eczemi umidi, ecc., che possono scomparire con una rapidità sorprendente, noi siamo propensi a credere che l'azione dell'iposolfito e del calcio nelle glomerulonefriti diffuse acute (come altrove sosteniamo per l'ittero catarrale si manifesti attraverso un *meccanismo generale antiallergico, desensibilizzante.*

L'azione diuretica c'è ma sarebbe secondaria al miglioramento anatomico renale.

Diciamo « azione antiallergica desensibilizzante » in senso lato perchè è difficile addentrarsi ad interpretare nei minuti particolari l'intimo meccanismo d'azione della terapia desensibilizzante (choc biologico, stimolo, modificazione dello stato fisico dei colloidi umorali, ecc.) cui corrispondono d'al-

tra parte le diverse interpretazioni fisico-chimiche immunitarie dell'allergia (1).

Per fare un esempio semplice, ricordiamo quanto si può vedere coi propri occhi in manifestazioni esterne, cutanee, nella peliosi reumatica per esempio, in forme *eczematose essudative orticariche a seguito di questa terapia*: cioè la rapida regressione della forma, il riassorbimento dell'essudazione locale, la scomparsa del prurito ed il ripristino anatomico-funzionale: analogamente a tipo comprensivo si *può ammettere*, posta la patogenesi allergica in ambedue i casi, avvenga anche nel glomerulo renale, sede prevalente del fenomeno allergico, nella glomerulonefrite diffusa e cioè: *riduzione della permeabilità vascolare*, aumentata nel fenomeno allergico (azione antiessudativa), *stimolo al riassorbimento dell'essudativo sieroso, dell'edema* già formatosi e *quindi riduzione della compressione delle anse glomerulari* in cui può anche eventualmente ridursi se ancora presente il *fattore spasmo*, con ripristino della circolazione glomerulare. Da ciò *aumento della diuresi*, « sblocco renale » con *successiva riduzione di tutto il quadro di sintomi che dalla lesione renale probabilmente dipendono* (ipertensione, iperazotemia, stato generale, ecc.).

Profilassi. — Dalle nozioni patogenetiche discusse risulta anche un'indicazione per la profilassi. È da discutere la profilassi della forma acuta e della forma cronica.

1) *Profilassi della glomerulonefrite diffusa acuta*:

Se si ammette la patogenesi allergica è al *terreno organico*, al *terreno allergico* che noi dobbiamo rivolgere le nostre attenzioni. Benchè questo non si possa direttamente influenzare, saranno protetti dalle cause possibilmente sensibilizzanti o scatenanti, specialmente quei soggetti che abbiano dati allergici nell'anamnesi famigliare o personale. A tal proposito sarebbero importanti delle complete ricerche dal lato allergico nell'anamnesi famigliare e personale dei nefritici su una larga casistica.

Si cureranno poi precocemente in questi pazienti, come del resto in ogni altro poichè non si può mai predirne l'evoluzione, le tonsilliti, le angine di cui si sa la grande importanza eziologica e le altre varie infezioni che possono dare origine alla manifestazione renale.

Delle tonsilliti e delle angine si farà una cura precoce usando, oltre alle cure locali, secondo Fränkel e Koranyi il *chinino* (cloridrato gr. 1 nelle prime 12-24 ore), oppure meglio secondo noi il *piramidone e chinino* forse preferibile anche al salicilato (piramidone gr. 0,40, chinino cloridrico gr. 0,20, tali 2-3 al dì), con cui si ottiene un rapido sfebbramento, od anche, come oggi si usa, il *bismuto* per iniezione, preferibilmente usando preparati in soluzione acquosa.

Oltre che la cura precoce della tonsillite è consigliabile, come dice pure Volhard, l'esame delle urine ed il controllo della pressione arteriosa, anche qualche tempo dopo che la forma tonsillare è scomparsa, sapendosi che vi sono forme di glomerulonefrite ad inizio subacuto, lento e silenzioso.

(1) Varie ipotesi ancora sul meccanismo d'azione dell'iposolfito si possono ricordare oltre all'azione desensibilizzante generica ammessa da vari AA. specie francesi, da Kabelick, ecc.: azione disintossicante di coniugazione dei prodotti tossici (Volterra, ecc.), specie coniugazione dell'istamina e tiramina di derivazione istidino tirosinica (Loeper), ed azione alcalinizzante dell'iposolfito di sodio (Daffer) come pensa anche Loeper per l'anafilassi alimentare (noi usiamo quello di magnesio), azione dell'iposolfito sul glutatione, ecc. Il calcio poi, secondo Knepper, agirebbe anche spostando verso l'acidosi l'equilibrio ionico dei tessuti che nella infiammazione allergica iperergica virerebbe all'alcalosi.

Si terranno poi lontani questi pazienti dalle cause perfrigeranti, ecc.

Il raffreddamento potrebbe essere più pericoloso se il soggetto si espone ad esso restando fermo in riposo, e specialmente se era prima accaldato o sudato, meno forse se il paziente si mantiene in movimento, in attività muscolare, quasi a reagire in tal modo alla vasocostrizione periferica data dal freddo ed impedendo coi movimenti muscolari l'accumulo di sangue nei visceri interni e forse, come abbiamo già ricordato, una eventuale raccolta di antigene negli organi in stato di latente sensibilizzazione e quei riflessi neurovegetativi che tanta importanza hanno nella sindrome allergica.

Ed è perciò che subito dopo o durante un forte raffreddamento comunque subìto (freddo, pioggia, umidità, dopo aver sudato, ecc.), così durante o dopo una tonsillite, un angina, ecc., per evitare una eventuale lesione renale, può essere consigliabile riposo a letto, al caldo, provocando sudorazione abbondante (cioè iperemia cutanea), con borse calde, e bevande calde, e la somministrazione di qualche pastiglia di efetonina o di alcune goccie di simpatolo. Tale metodo, come diremo altrove, a noi ha servito molto bene nella *profilassi degli incidenti della trasfusione di sangue* (incidenti precoci e tardivi), ed anche *nel trattamento della malattia da siero* nella quale associato all'iposolfito e calcio endovena ci ha dato risultati rapidissimi in tutto il quadro morboso (orticaria, artralgie, edemi, febbre, ecc.)

Questo è uno schema per il *trattamento profilattico delle varie forme a « frigore », nefritiche e non nefritiche*, e può valere quindi anche per la *profilassi della glomerulonefrite diffusa della scarlattina*, per la quale si associeranno, durante il periodo intervallare, alcune iniezioni di iposolfito e calcio, si farà cioè una terapia desensibilizzante preventiva.

Come di uso corrente, nei casi di tonsillite cronica a ricorrenti ricadute renali si discuterà una eventuale tonsillectomia.

2) *Profilassi della glomerulonefrite cronica* (rene grinzo secondario).

Per quanto riguarda questo tipo di lesione, il punto principale, come sostione Volhard, è *nel trattamento e nella guarigione della forma acuta;* e qui risalta l'importanza di un trattamento che su questa sia veramente attivo: la nostra terapia desensibilizzante, benchè occorrano altre osservazioni, per la costanza dei risultati finora ottenuti, sembra corrispondere a tale desiderio.

E perchè il trattamento possa avere la maggiore probabilità di successo, *deve essere iniziato nelle prime fasi della malattia.* Come in ogni campo della patologia è la *diagnosi precoce che si impone con la terapia precoce.* Quando la forma è acuta, quando le lesioni sono ancora di tipo reversibile, maggiore è la probabilità della guarigione anatomica che costituisce l'ideale di ogni cura.

Quando le lesioni sono di antica data, irreversibili, quando l'anatomia dell'organo è sconvolta, poco si può sperare, come dalle cure abituali, anche da una terapia di desensibilizzazione.

In tali casi tuttavia, a meno che non si sia arrivati alle fasi ultime, all'uremia, con la nostra cura condotta blandamente, un certo vantaggio, talvolta si può portare specie sullo stato generale, sui fenomeni cerebrali, anche se non si potrà ridurre di molto la pressione e l'azotemia.

Per quanto riguarda la profilassi delle forme croniche che iniziano subdolamente, lentamente e si rendono manifeste quando già le lesioni sono avanzate, non rimane che il consiglio generale e particolare ai soggetti che presentano un terreno organico favorevole, una famigliarità, che ha pure grande importanza qui come in tutte le forme allergiche, di tenersi lontani per quanto

è possibile da ogni fattore eziologico, così da raffreddamenti e strapazzi di qualsiasi genere, di curare, come si è detto, le tonsilliti, ecc., ed i foci gutturali, dentari, sinusali, genitali, ecc. e di sottoporsi seppure a larghi intervalli, a periodici controlli medici.

Tale consiglio come regola generale di profilassi vale del resto per tutti i soggetti.

L'utilità di visite periodiche mediche, profilattiche, (con esame delle urine, pressione arteriosa e R. Wassermann), dovrebbe essere sempre più sentita e più diffusa oltre che nel campo medico anche nelle masse.

Ciò corrisponde all'indirizzo medico moderno, che sempre più va orientandosi specialmente alla *profilassi* della malattia: solo così, oltre che con la cura del singolo soggetto malato, la medicina, con l'igiene, potrà dare i più grandi vantaggi.

CASISTICA.

Riassumiamo i nostri primi casi riportando in breve i dati di ogni singolo paziente nel quale è stata fatta sistematicamente anche l'anamnesi allergica famigliare e personale. I risultati del trattamento più che da una lunga descrizione risaltano meglio dall'osservazione delle tabelle. Facciamo notare che questi casi a risultati così buoni non sono casi scelti, ma sono i primi casi trattati secondo questi nostri concetti terapeutici.

CASO I. — *Glomerulonefrite diffusa acuta.*

P. Decia, a 18, domestica. Entra in Clinica il 13 marzo 1936. Nulla nell'anamnesi famigliare anche dal lato allergico. Mestruata a 13 a.: le mestruazioni sono sempre precedute da una dolenzia articolare diffusa che inizia tre quattro giorni prima dei menses, scompare all'inizio di essi e non si riproduce mai all'infuori di essi.

Ha sofferto spesso bronchiti invernali. Tifo a nove anni.

15 giorni fa addormentatasi sopra il letto, prese durante la notte del freddo e si svegliò la mattina dopo con forte mal di gola e dolori alle gambe, febbre a 38° per un paio di giorni. Successivamente ebbe dolore alla base del torace d. per due giorni. senza febbre, quindi 6 giorni prima di entrare in Clinica comparve edema notevole del grande labbro di d. con prurito e dolore locale, oliguria e diffusione poi degli edemi, astenia marcata.

Es. obb.: condizioni generali depresse, edemi diffusi, conati di vomito e dolori all'epigastrio. Ritmo di galoppo alla punta. Polso 72-80. Temperatura 37°-37°,2. Non si palpa il fegato nè la milza.

Urine: quantità 800-500 cc. torbido-ambra, densità 1016, albumina 3 ‰, cloruri 5 ‰. Assente glucosio, acetone, pigmenti biliari, indacano presente.

Sedimento: cilindri jalino-granulosi, globuli rossi e globuli bianchi. Non granuli birifrangenti. Il sedimento colorato col May Grünwald non mostra presenza di eosinofili.

Azotemia gr. 0,78 ‰; Cloruremia (sangue in toto) gr. 6,07 ‰; Indacanemia: mgr. 2,1 ‰; Pressione arteriosa: 185-105; Sangue: Hb.: 65; G.R.: 3.300.000; V. gl.: 0,98; G Bianchi oscillanti tra 10,800, 11.000, 13.000.

Dopo 15 giorni dall'entrata, quando la nefrite era regredita: Hb.: 83; G.R.: 3.800.000; V gl.: 1; G. B.: 8000.

Formula leucocitaria n. 65, eos. 2, basof. 0, linf. 27, monoc. 6. Con la ripresa generale si ebbe pure una poussée piastrinemica.

Cutirezione alla tubercolina negativa.

R. Wass., M.T.R., Kahn: negative. Tonsille: piccole, dure fissurate, spremitura negativa. Fondus oculi normale in O. O.

Peso corporeo: all'entrata Kg. 65.000; dopo 8 giorni di terapia 56.500.

Decorso: La spiccata e rapida azione su tutto il quadro morboso in netto rapporto, in questo caso come negli altri con l'inizio della terapia, unica fatta, meglio che da lunghe descrizioni si nota bene nella tabella n. 1 dove si vede: *aumento netto della diuresi* (da 500-800 cc. subito a 1600-2000 cc. al giorno, mentre aveva anche qualche scarica diarroica), *diminuzione dell'azotemia* (da gr. 0,78 ‰ a 0,26 ‰), della *pressione arteriosa* (da 185-105 in otto giorni a 125--90, dell'albuminuria (in una settimana dal 3 ‰ a traccie minimali), la scomparsa degli edemi generalizzati e rapidamente anche quello a tipo angioneurotico del grande labbro ed un miglioramento spiccato dello stato generale con ripresa dell'appetito, delle forze e del sonno subito già al secondo, terzo giorno di cura e scomparsa della nausea e dei dolori all'epigastrio. La cilindruria notevole dopo una set-

timana era pure scomparsa. Appena ridotti gli edemi, la prova della concentrazione dà una massima densità di 1026 e dopo 13 giorni di cura 1032 alla ottava ora.

La febbricola (37°,1-37°,2) scompare definitivamente subito dopo la prima iniezione. I globuli bianchi si mantennero per i primi dieci giorni di cura tra 10.000 e 13.000, si ridussero poi alla norma verso il 13° giorno.

La paziente esce guarita in ottime condizioni generali.

CASO II. — *Glomerulonefrite acuta diffusa. Anasarca.*

L. Leopoldo, a. 19, contadino, entra il 24-I-1937.

Anamnesi famigliare e personale negativa anche dal lato allergico. Ha fatto sempre il contadino esposto ai raffreddamenti. Dieci giorni fa, dopo raffreddamenti, al mattino iniziò astenia profonda, cefalea intensa; modica elevazione termica e dispnea, comparvero edemi al volto specie alle palpebre, allo scroto e pene ed agli arti inferiori. Gli edemi nei giorni successivi aumentarono, si aggiunse vomito spontaneo ed oliguria con urine emorragiche torbide. Non mal di gola.

All'entrata in Clinica presenta anasarca, volto molto tumido, arti e tronco notevolmente edematoso, scroto grosso come la testa di un neonato. Addome con livello liquido di circa tre dita, spostabile, alla puntura esplorativa trasudato (Rivalta negativo, densità 1007, pochissimi elementi cellulari). In ambedue le cavità pleuriche quattro dita di ottusità basilare, con uguale trasudato controllato con puntura esplorativa. Accusa cefalea e presenta dispnea, psiche torpida, un po' confusa, polso teso, ritmico di frequenza 100-106 con temperatura massima 37°,1-37°,2, pressione arteriosa 190-110.

Es. obb.: Erpete labiale. Tonsille ipertrofiche parenchimatose alla spremitura, non zaffi (sull'*azione dannosa della spremitura tonsillare durante lo stato di malattia*, aumento di temperatura, aumento dell'ematuria, azione sulla pressione, azotemia e diuresi, vedi anche la grafica).

Cuore. Itto della punta in 5° spazio sulla emiclaveare, margine destro alla mediosternale, primo tono accentuato alla punta con accenno a ritmo di galoppo. Accentuato molto il II tono artico. L'elettrocardiogramma mostra: onda P normale, P. R.: 0,13, Q R. S. nulla di notevole, T_1 negativo, asse elettrico deviato a sinistra. Deduzioni: Ritmo sinusale regolare, prevalenza elettrica V. S. Alterazioni miocardiche. Fegato debordante un dito dall'arco costale, indolente. Milza non si palpa. Nulla al sistema nervoso.

Ricerche. Urine emorragiche, quantità 800-900 cc., densità 1017, albumina 3 ‰, urobilina traccie, urea gr. 3,25 ‰, cloruri gr. 8,12 ‰, negative le altre ricerche. Sedimento abbondante, esclusivamente costituito da cilindri ialino-granulosi, ematici e da globuli rossi.

Azotemia gr. 0,93 ‰; Glicemia gr. 0,86 ‰; Indacanemia mgr. 1,60 %; Reazione xantoproteica 12; Cloruremia gr. 6,67 ‰.

Esame del fondo oculare: nulla di notevole in O. O.

Cutireazione alla tubercolina: positiva.

R. Wassermann, M.T.R., Kahn: negative.

Esame emocromocitometrico: Hb: 75, G. R. 3,8, Val. glob.: 0,98; Glob. B. 7400. Formula: Neutr. 73, Monoc. 4, linfociti 23. Peso Kg. 62; in dodici giorni di cura, mentre comparve l'anasarca e la diuresi e la sudorazione era notevolissima, passò a 42 Kg. (20 Kg. di meno!).

Decorso. In questo caso grave di glomerulonefrite acuta diffusa in cui la malattia datava da 10 giorni ed esisteva un anasarca notevolissimo, ipertensione arteriosa molto forte (190-110), con vomiti, cefalea, dispnea, tachicardia, l'azione della terapia desensibilizzante è stata nettissima, già dal primo giorno. Alla sera appena entrato, data la cefalea, vomito, la confusione mentale, la dispnea e l'ipertensione, è stato fatto un salasso di 250 cc. poi null'altro. Il vitto fu quello abituale dei nefritici. Scomparve subito dopo la 1ª iniezione endovenosa la *febbricola* e come si vede nella grafica n. 2 si ottenne *subito lo sblocco renale*, la diuresi passò a quasi tre litri (2960 cc.) già il primo giorno mentre il paziente sudava anche in modo profuso.

Gli edemi si ridussero subito e così i versamenti cavitari scomparvero e nei soli *primi 6 giorni di cura diminuì di 13 Kg. di peso, la pressione arteriosa* anch'essa subito diminuì, così l'*azotemia* in tre giorni, da gr. 0,93 a 0,52 ‰. Dal sedimento urinario in pochi giorni scomparvero i cilindri, sempre i primi a ridursi e scomparire, mentre i globuli rossi come ematuria microscopica residuale, rimasero per vari giorni.

Assieme a questi dati ematochimici ed urinari vi fu subito, non solo la scomparsa della cefalea, vomito, ma una ripresa notevolissima dello stato generale delle forze, dell'appetito come in tutti gli altri casi.

In questo caso la *spremitura tonsillare* fatta mentre il decorso era così bene avviato,

ha avuto un *dannoso influsso* in quanto le urine da chiare si sono fatte *emorragiche* e la *diuresi* si è pure ridotta, la *temperatura* dall'apiressia ha avuto una puntata a 38°,5, l'*azotemia* è leggermente aumentata e la pressione arteriosa non è ulteriormente diminuita. Anche da questa e da altre successive osservazioni, si deduce che *la spremitura tonsillare così come qualsiasi altro intervento sulle tonsille, durante il decorso della malattia, come nel reumatismo articolare acuto e nell'endocardite, ecc., è sconsigliabile.*

CASO III. — *Glomerulonefrite diffusa acuta in soggetto emicranico.*

C. Francesca, a. 13. Entra in Clinica il 20 marzo 1936.

Anamnesi famigliare: il padre soffre di artrite vertebrale e radicolite. Per quanto riguarda l'*anamnesi allergica* famigliare di questa paziente interessa segnalare che anche una sorellina di 8 a. presenta cefalee intermittenti molto forti e dopo una tonsillite ebbe dolori addominali intensi, qualche chiazza emorragica per la pelle, artralgie e febbricola, *peliosi reumatica*. Con la stessa terapia desensibilizzante con cui si curò la sorella la peliosi si ridusse in modo sorprendente. Analogamente avvenne in un secondo ed in un terzo caso di peliosi reumatica, ma di ciò si dirà altrove. Inoltre questa stessa sorellina, durante una cura arsenicale per os, presentò diffusa su tutto il tronco, *con prurito*, una *eruzione di orticaria*, a larghe chiazze, anche confluenti alle coscie, *orticaria da arsenico*.

Anamnesi allergica personale: Da 2 anni soffre di *cefalee intense tipo emicranico* talvolta accompagnate da annebbiamento della vista. Queste cefalee sono così forti che non può, quando insorgono, frequentare la scuola.

Dieci giorni fa, dopo qualche giorno della solita cefalea, di astenia, anoressia, si accorse di avere gli occhi gonfi e notò che l'urina si faceva scarsa e scura. Non sa di aver mangiato particolari cibi che le recassero disturbi (eventuale allergia alimentare). Ebbe nausea e da 24 ore vomito e si è fatta insonnolentita.

Es. obbiettivo: aspetto tranquillo, depresso, polso 104, un po' teso, apirettica, pressione arteriosa 145-90. Lieve edema alla faccia, evidente alle palpebre, succulenti gli arti inferiori.

Cuore: itto della punta 2 cm. all'infuori dell'emiclaveare, tratto orizzontale sulla terza costa a 2,5 cm. dalla margino-sternale, limite d. alla marginale destra dello sterno. Primo tono alla punta impuro, secondo rinforzato alla base. Durante la degenza comparve un soffio sistolico, mentre poi i diametri cardiaci si ridussero. Il soffio sistolico puntale, lieve, era udibile anche un anno dopo la malattia, lieve endocardite mitralica.

Ricerche: Urine, quantità 600-800 cc. torbide, leggermente emorragiche, densità 1020, albumina 0,50 ‰, glucosio assente, acetone presente, urobilina traccie, indacano presente, urea 12 ‰, cloruri 6 ‰. Nel sedimento molti cilindri jalino-granulosi, molti globuli rossi e bianchi.

Azotemia gr. 0,86 ‰; Cloruremia gr. 5,7 ‰.

Elettrocardiogramma: aritmia respiratoria.

Radiografia torace: Campi polmonari bene illuminati. Cuore con terza curva convessa leggermente debordante a destra. Diametri: L. 10,9, Med. 3, Tras. 7.

Esame emocromocitometrico: Hb: 60, G. R.: 3,2, Val. Gl.: 0,92, G. B.: 10.600, Neutrofili: 72, Linfociti 19, Monociti 9.

Fondo oculare normale in O. O.

Tonsille piccole, spremitura negativa.

Decorso: Anche in questo caso in cui vi era già una certa sonnolenza ed un polso così frequente, il netto rapido giovamento che la paziente ha tratto dalla sola terapia desensibilizzante, appare dalla grafica 3. Aumento della diuresi, discesa dell'azotemia e della pressione arteriosa; aumento dell'appetito, scomparsa del vomito e cefalea, le quali non si ripresentarono più anche dopo un anno da questo episodio nefritico quando si è rivista la bambina che si manteneva in buone condizioni generali con pressione 120-80 e con urina normale.

Anche l'aspetto generale migliorò marcatamente e l'ematosi che all'entrata dava Hb: 60 e globuli rossi 3.200.000 all'uscita dopo terapia ferrica, mostrò Hb. 85, G. R. 4.000.000, mentre anche la prova della concentrazione dava una massima densità di 1032 alla sesta ora.

CASO IV. — *Glomerulonefrite diffusa. Broncopolmonite.*

M. Gervasio, a. 14, studente. Entra in Clinica il 12 dicembre 1936.

La madre soffre di cardiopatia ed artropatia. Anamnesi allergica famigliare negativa.

Il paz. a cinque anni sofferse broncopolmonite. È stato poi bene fino a cinque giorni fa, quando ad una festa popolare prese molto freddo e pioggia, la mattina dopo comparve vomito, cefalea e tumefazione al viso, mentre le urine si sono fatte scarse e rossastre, contemporaneamente tosse e catarro e febbre elevata da tre giorni.

Es. obbiettivo: Marcato edema al volto, succulenza agli arti, discreta cianosi e dispnea (28-38 respiri al m'). Polso 100-108. Pressione arteriosa: 184-125. Senso di stanchezza intensa e sonnolenza.

Temperatura intermittente fra 37° e 39°. Alle basi polmonari gruppi di rantoli fini sparsi bilateralmente.

Cuore: ritmo regolare, secondo tono vibratissimo sull'aorta. Elettrocardiogramma: onda P normale, P. R.: 0,14 sec., Q. R. S. normale T negativo in 1, asse elettrico normale. Deduzioni: ritmo sinusale regolare. Alterazioni miocardiche (T_1 negativo). Fegato normale, milza ad un dito dall'arco.

Urine: quantità 280-400 cc. al giorno, di colorito giallo-scuro, torbido, densità 1027, alcaline, albumina 20 ‰, urobilina assente, cloruri 5,70 ‰, urea 16,2 ‰. Sedimento: numerosi cilindri jalino è jalino-granulosi, rare emazie, qualche cellula epiteliale tipo renale.

Azotemia gr. 0,50-0,55 ‰. Cutireazione alla tubercolina negativa. Reazione Wassermann, MTR, Kahn, negative.

Esame emocromocitometrico: Hb 72, G. R. 3,9, Val. Gl. 0,92, G. B. 7800, Neutrof. 88, Mon. 4, Linf. 8.

Tonsille piccole incastonate, spremitura negativa. Emocultura, agglutinazioni negative.

Decorso: Fu curato per la broncopolmonite con la abituale terapia e per la nefrite con la nostra terapia endovenosa.

I risultati, anche in questo caso molto interessanti, riguardanti la forma renale si vedano nella tabella n. 4: oltre che una rapida caduta dell'albuminuria ed aumento della diuresi, nonostante il trascinarsi della forma polmonare, si nota anche in questo caso *la notevolissima rapida caduta* da 184-125 a 110-70 in una settimana, *della pressione arteriosa* che era in una forma iniziata solo da 5 giorni in un ragazzo di 14 anni, già così elevata, e dell'azotemia, mentre il sedimento urinario si normalizzava e le condizioni generali riprendevano.

Caso V. — *Riacutizzazione di glomerulonefrite cronica.*

S. Felice, a. 13. Entra in Clinica il 1° novembre 1936.

Anamnesi famigliare negativa per quanto si può capire dal bambino anche dal lato allergico. Lussazione congenita dell'anca. A cinque anni sofferse di nefrite acuta con edemi, oliguria, ecc. Poi ebbe tonsilliti a ripetizione.

A sette anni per tre mesi dolori al ginocchio sinistro poi al destro con febbre elevata, fu curato con salicilici e iodici, guarì completamente. A 10 anni nuovo dolore al ginocchio sin., poi alle articolazioni dei gomiti, pare senza febbre, dopo sette mesi la forma si attenuò ma rimase una limitazione dei movimenti di queste articolazioni, successivamente nuove tumefazioni articolari; si diagnosticò anche radiologicamente una forma tubercolare; con cure appropriate ed elioterapia migliorò molto. Stette discretamente bene fino a 5 giorni fa quando comparve astenia, anoressia, malessere vago, mal di gola con febbre, oliguria ed edemi al volto.

Esame obbiettivo: Condizioni generali scadute. Edemi al viso e modici anche agli arti inferiori. Anchilosi articolazione ginocchio sin.; gomito sin. e destro anchilosati in semiflessione. Polso teso ritmico, frequenza 88-92, temperatura 37°,7-37°,3, pressione arteriosa 170-110. Respiro dispnoico frequente, 32-40 m', *a tipo asmatico*. All'apparato respiratorio ronchi e sibilli sparsi per tutto l'emitorace sinistro specie anteriormente, espettorato i primi giorni mucopurulento (ricerca del bacillo di Koch negativa).

Al cuore: aumentati i diametri specie a carico del V..S., primo tono molto vibrato alla punta, ritmo di galoppo.

Nulla all'addome. Elettrocardiogramma: P negativa in tutte le derivazioni, P. R. 0,13 sec., complesso ventricolare normale, T appiattita, leggermente difasica in II, T appiattita in IV. Asse elettrico deviato a sin Deduzioni: ritmo regolare. Prevalenza elettrica V. S. Disturbi di origine o di propagazione dello stimolo negli atrii. Lievi segni di alterazioni miocardiche. Ortodiagramma del cuore: cuore ingrandito e debordante a destra con punta al diaframma, aumento del fascio sopracardiaco a carico specialmente dell'aorta che però è di trasparenza normale.

Urine: quantità 400-500 cc. d'aspetto torbido, lavatura di carne, acide, densità 1023, albumina 4 ‰, acetone ed urobilina presente, urea 16 ‰, cloruri 5 ‰, glucosio, pigmenti biliari, indacano assenti. Sedimento: moltissimi cilindri ialino-granulosi epiteliali e numerosi globuli rossi.

Azotemia gr. 0,84 %. Fondo oculare normale in O. O. Prova della concentrazione: massima densità 1025.

Esame emocromocitometrico: Hb 64, G. rossi 3.840,000, V. gl. 0,84, G. bianchi 7800. Neutrofili 45, Eosinof. 12, Linf. 39, Monoc. 4.

Tonsille: nessuna flogosi tonsillare. A destra dopo spremitura un piccolo zaffo da una cripta.

Cutireazione alla tubercolina negativa.

Reazione di Wassermann, M. T. R., Kahn: negative.

Esame delle feci: uova di ascaris lumbricoides.

Tralasciamo la descrizione delle numerose ricerche, anche radiologiche delle articolazioni, del cranio, ecc., cui è stato sottoposto il paziente nei riguardi di successivi provvedimenti ortopedici.

Con la terapia che abbiamo condotta si ebbe un netto influsso nel reperto urinario (vedi tabella n. 5), aumentò subito la quantità delle urine da 400-500 a 1000-1600 cc. giornalieri, diminuì l'albuminuria che in 5 giorni dal 4 ‰ passò al 0,50 ‰ e poi traccie che non scomparvero mai e si ridusse notevolmente l'ematuria, dopo 4 giorni le urine erano chiare, e non residuava che un'ematuria microscopica e pochissimi cilindri. L'azotemia passò da gr. 0,84 a 0,46 ‰, mentre parallelamente gli edemi somparivano e miglioravano le condizioni generali.

Però l'*ipertensione arteriosa*, in un ragazzo di 13 anni, così elevata 160-170/110-120 a denotare la cronicità delle lesioni, forse in rapporto alla nefrite sofferta all'età di 5 anni, si mantenne indifferente.

Il risultato si può riassumere così: molto buono per la forma acuta sopraggiunta: la lesione cronica, specie dal lato ipertensivo rimase invariata.

CASO VI. — *Glomerulonefrite acuta diffusa. Anasarca.*

G. Giulia, a. 23, domestica. Entra in Clinica il 28 dicembre 1936.

Anamnesi famigliare e fisiologica normale. Da ragazza sofferse orticaria, di cui soffre pure una sorella. A sei anni bronco-polmonite influenzale, poi stette bene fino a 15 giorni fa, quando espostasi a cause perfrigeranti fu colta da dolori all'ipocondrio destro poi a quello sinistro, alle spalle e comparve vomito, cefalea e febbre tra 37° e 38°, così continuò per 8 giorni dopo di che scomparve la febbre ed il dolore ma continuò la cefalea e comparvero edemi prima al volto ed al viso poi agli arti con urine scarse e scure.

Es. obbiettivo: Cute in toto succulenta, notevole edema palpebrale e del viso. Polso piuttosto teso, ritmico, frequenza 80 m', pressione arteriosa 180-100; temperatura massima 37°,2-37°,4.

Dentatura in parte cariata. Tonsille piccole incastonate, di consistenza normale, spremitura negativa.

Alle basi polmonari bilateralmente quattro dita di ottusità, mobile, cui corrisponde all'esame radiologico una uniforme velatura basilare specie a destra, alla puntura esplorativa bilateralmente trasudato, lievemente citrino. Rivalta negativo, albumina 8 ‰, densità 1010. Cuore: modica ipertrofia V. S. (controllo anche radiologico), ritmo di galoppo.

Addome trattabile, con segni di versamento, due dita di ottusità laterale, arti discretamente edematosi.

Ricerche: urine, quantità 200 cc., torbido, giallo carico, acide, densità 1024, albumina 33 ‰, glucosio, indacano, acetone, urobilina assenti; sangue presente. Sedimento: numerosissimi cilindri jalino-granulosi, discreto numero di globuli rossi e bianchi.

Azotemia gr. 0,51 ‰, R. W., M. T. R., Kahn: negative. Cutireazione alla tubercolina, negativa. Fundus oculi normale in O. O.; Hb 80, Gl. rossi 4.500.000, Val. gl. 0,88, Gl. bianchi 7200, Neutr. 79, Eosin. 1, Mon. 6, Linf. 14.

Decorso: come negli altri casi: già dopo la prima iniezione scompare la febbricola (37°,2-37°,4) e subito anche la cefalea ed il vomito, mentre la paziente si sente soggettivamente migliorata e le urine da 200 cc. passano a 400-800 e 1200 cc. al terzo giorno e poi 2600-2800 cc., mentre gli edemi vanno sparendo, l'albuminuria in 10 giorni dal 33 ‰ passa al 2 ‰, quindi anch'essa si riduce un po' più lentamente. Anche la pressione arteriosa, così elevata 180-100, rapidamente cala a 125-85 e l'azotemia seppure di poco aumentata si riduce anch'essa a gr. 0,44 ‰.

Nel decorso di questo caso unico in cui fu fatta anche diatermia sulle regioni renali, comparve dopo che già il rene era sbloccato, *ematuria* per alcuni giorni notevole, la quale si ridusse gradatamente e per cui fu sospeso il trattamento che all'inizio era stato fatto per 4 giorni quotidiano (preferibile invece farlo ogni 2-3 giorni).

CASO VII. — *Glomerulonefrite acuta con impronta emoglobinurica.*

L. Francesco, a. 24, contadino. Entra in Clinica il 7 novembre 1936.

Anamnesi famigliare e fisiologica negativa. A 16 anni malaria, l'anno scorso tonsillite per 2-3 giorni con febbre a 38°,2.

È stato bene fino a 7 giorni fa, quando espostosi, a causa del suo lavoro, sudato all'umidità e freddo della notte, ebbe cefalea ed alla mattina seguente comparve febbre a 39° e le urine diventarono subito di color rossastro. La febbre durò una giornata ma le urine rosse e scarse continuarono e si aggiunse astenia estrema. Due giorni fa ebbe febbre a 38° e comparve turgore palpebrale e succulenza del volto.

L'esame obbiettivo mostra come dati positivi oltre alla succulenza del volto, modici edemi malleolari; al cuore il primo tono è vibrato alla punta; ritmo di galoppo. Non ittero.

Ricerche: urine, quantità 400-500 cc., torbide, di colorito nero marsala, acide, densità 1023, albumina 4 ‰, urobilina traccie, acetone, indacano pigmenti biliari assenti. Sedimento: discreto numero di globuli rossi ed ombre di globuli rossi, cilindri jalini granulosi e cellulari. Centrifugando si ottiene un abbondante sedimento fortemente rosso-bruno con molte granulazioni amorfe, mentre il liquido soprastante rimane rosso-bruno più chiaro e limpido.

Azotemia gr. 0,46 ‰, bilirubinemia mgr. 0,42 %. Van den Bergh diretta negativa. Ricambio emoglobinico: I. E. 1,2; resistenza globulare col sangue in toto e defibrinato Mx 3,8, Mn 5.

Prova di Donath-Landsteiner e prova di Murri: negative. Prove emogeniche: negative. Pressione arteriosa 145-90. Cutireazione alla tubercolina: negativa. R. W., M. T. R., Kahn: negative. Hb 95; Gl. rossi 4.500.000; Val. glob. 1; Gl. bianchi 6600; Neutrofili 67; Eosinofili 1; Monociti 1; Linfociti 31.

Tonsille voluminose, fissurate profondamente, spremitura negativa.

Decorso: già dopo la seconda iniezione endovenosa di iposolfito e calcio le urine da scuro-marsala diventano molto più chiare, il sedimento si fa molto scarso, i cilindri diventano rarissimi, ed al 4° giorno scompaiono, l'albuminuria diminuisce a 0,50 ‰ e subito dopo a traccie mentre la quantità delle urine come al solito, aumenta e passa da 400-500 a 1400-1800 cc. giornalieri e scompaiono gli edemi e la pressione arteriosa si normalizza (125/75).

Come negli altri casi scompare la febbricola, e lo stato generale del paziente migliora in modo rapido, ritorna l'appetito, le forze. I globuli rossi nel sedimento rimangono ancora per diversi giorni (ematuria microscopica residuale).

Successivamente il paziente è stato anche tonsillectomizzato.

Caso VIII. — *Glomerulonefrite acuta diffusa a decorso prolungato con impronta nefrotica*, flebite arto inferiore sinistro. Passaggio successivo a nefrosi lipoidea post-nefritica.

F. Francesco, a. 27, contadino. Entra in Clinica il 13 gennaio 1937.

Dati famigliari e fisiologici senza significato. Durante il lavoro dei campi si espone senza riguardi alla pioggia, al freddo, all'umidità.

Anamnesi patologica e dati allergici: a 20 a. *ittero di tipo catarrale*, della durata di 1 mese, durante il servizio militare, cui seguì pirosi, eruttazioni acide, anoressia, talora vomito e leggeri dolori al fianco d. Nel gennaio 1934 vespaio alla nuca e nel 1935 foruncolosi all'arto infer. sin. Da alcuni anni intermittentemente senza causa apprezzabile soffre di forti cefalee, a tipo emicranico.

Il 20 ottobre 1936 si accorse che la coscia sin. era tumefatta con tensione dolorosa all'inguine che gli impediva di camminare, qualche giorno dopo ambedue i malleoli erano tumefatti ed il viso si fece succulento. Fu constatata albuminuria, 1 ‰, ed inviato per nefrite in un ospedale, dopo 15 giorni di degenza comparve per la prima volta dolore di gola che da allora si è a più riprese ripetuto, mentre le urine si mantenevano scure torbide con albuminuria anche del 15 ‰. Dimesso dopo circa due mesi dall'ospedale, migliorato con albuminuria dell'1 ‰, venne a Roma strapazzandosi durante il viaggio. Alla sera stessa ricomparve il dolore all'inguine e notevole tumefazione alla coscia sin., perciò è accolto in Clinica.

Es. obbiettivo: soggetto piuttosto pallido, edema modico al viso, diffuso al tronco ed arti. L'arto inferiore sin. specie alla coscia è molto tumefatto e dolente al triangolo di Scarpa il decorso della vena femorale che si sente a cordoncino duro. Polso ritmico. Pressione arteriosa: 165-115. Temperatura fra 36°,8-37°7.

Cuore: leggermente aumentati i diametri specie sin. Punta ad un cm. dall'ascellare ant. Ritmo di galloppo. Alla base secondo tono vibrato. Addome: segni dubbi di modico versamento, le pareti addominali laterali sono notevolmente edematose. Fegato nei limiti, milza un dito dall'arco costale.

Ricerche: all'entrata: urine quantità 480-440 cc., leggermente torbide, giallo paglierino, acide, densità 1020, albumina 11 ‰, glucosio, acetone, indacano assente, sangue presente. Cloruri 2,47 ‰. Sedimento: numerosissimi cilindri ialino-granulosi, discreto numero di globuli bianchi, relativamente pochi globuli rossi.

Azotemia gr. 0,93 ‰, dopo dieci giorni di degenza passa a 2,17 e 2,30 ‰, mentre la pressione arteriosa in questo tempo rimane sul 170-100, gli edemi vanno pure notevolmente aumentando specie al tronco ed agli arti inferiori, lo scroto edematoso è grosso come la testa di un neonato traslucido, rimane dolente la vena femorale sin., continua la febbre pomeridiana (37°,7) e lo stato generale è molto depresso, astenia estrema.

Emocoltura negativa. Agglutinazioni per tifo, P. A., P. B., Maltese negative, cutireazione alla tubercolina negativa.

R. W., M. T. R., Kahn: negative. Hb 76, Gl. rossi 4.500.000, Gl. bianchi 12.300, Neutrofili 76, Monociti 7, Linfociti 17.

Elettrocardiogramma normale.

Esame otoiatrico: tonsillite cronica, pus alla spremitura.

Dopo 18 giorni di degenza si iniziò la nostra terapia, in tale epoca si hanno i seguenti dati: pressione arteriosa 170-100; Azotemia gr. 2,22 ‰. Glicemia gr. 0,98 ‰, xantoproteica 18, Indacanemia mgr. 1,6 %, Cloruremia gr. 6,44 ‰. La quantità di urina oscillava fra 800 e 1500 cc. al giorno, con albuminuria fra 10 e 21 ‰. Da notare che *l'inizio della forma renale data già da 3 mesi.*

L'azione della nostra terapia è stata soggettivamente nettamente avvertita dal paziente con un notevole marcato miglioramento dello stato generale, delle forze e dell'appetito. Si ebbe inoltre un netto influsso sull'*azotemia* e sulla *pressione arteriosa.* L'azotemia al 6° giorno di cura (dopo 3 iniezioni) passò da 2.22 a 1.66, al 9° giorno a 1.44 ed al 20° giorno a 0.44. La pressione arteriosa 170/100, già al sesto giorno passò a 135/70 e poi 125/80.

Gli edemi notevolmente si ridussero ma rimasero ancora evidenti, invece il reperto urinario relativamente fu poco influenzato (componente nefrotica); la cilindriuria continuò e l'albuminuria si mantenne fra 8 e 13 ‰.

Il paziente che si manteneva in condizioni generali buone, sfebbrato, pur persistendo gli edemi e l'albuminuria, presentò nel suo ulteriore decorso ancora una tonsillite, per cui si fa, dato anche il reperto specialistico, tonsillectomizzare (3-III-937). Dopo la tonsillectomia il paziente presenta notevole riduzione di tutti gli edemi, anche allo scroto; l'albuminuria è fra 1-2 ‰ e così si mantiene ancora per circa un mese con pochi globuli rossi nel sedimento e rari cilindri, azotemia gr. 0.28 ‰, pressione arteriosa: 145/95. Prova della concentrazione: massima densità 1026 all'8ª ora. Nei giorni successivi (3-IV-937) però in modo apparentemente spontaneo l'albuminuria aumenta, a 15, poi 18-22 ‰, gli edemi ritornano, si fanno numerosi i cilindri nel sedimento e compaiono molti granuli birifrangenti, la colesterinemia è di mgr. 365 % (19-IV-937), mentre la pressione arteriosa è 135/78, l'azotemia gr. 0.32 ‰.

In questa fase di nefrosi lipoidea postnefritica, ripresa la terapia con iposolfito di magnesio e calcio, pur avendosi qualche vantaggio, non si ottenne una netta rapida azione come nella fase glomerulonefritica precedente.

L'associazione di questa terapia con gli estratti tiroidei ad alte dosi, con la stufa di Bier ed un regime nefrotico, portò alla regressione graduale anche della forma nefrotica. In due mesi gli edemi così notevoli scomparvero con diminuzione di peso da 85 a 53 Kg., l'albuminuria si ridusse a traccie ed il sedimento si normalizzò (non cilindri, non granuli birifrangenti) ed il paziente uscì in buone condizioni generali pressochè guarito.

Caso IX. — *Glomerulo-nefrite, poliartrite, miocardite, fibrillazione auricolare, nel corso di una cura mercuriale-bismutica*

F. Maria, a. 36, donna di casa. Entra in clinica il 2 giugno 1936.

Anamnesi famigliare e fisiologica senza importanza. Quattro gravidanze a termine, la quinta abortiva, quattro anni fa.

Anamnesi patologica: a 7 a. tifo, spesso dolori di gola nelle stagioni invernali. A 16 anni lieve poliartrite reumatica, durante le gravidanze albuminuria transitoria. Quattro anni fa, un mese dopo l'aborto, cominciò a diminuire il visus all'occhio D, ed un anno e mezzo dopo anche a sin. Diagnosi oculistica, irite bilaterale; benchè la R. W. fosse negativa iniziò una cura antiluetica con cianuro di mercurio endovenoso. Furono fatte due iniezioni, dopo la seconda comparve albuminuria, allora il mercurio fu sospeso ma si continuò con bismuto, di cui si fecero 9 iniezioni ognuna a quattro giorni d'intervallo. Durante questo tempo l'albuminuria continuò, finchè 20 giorni fa comparve mal di gola e febbre e 5 giorni or sono dolori alle articolazioni delle ginocchia

e poi diffusi, senza tumefazione od edema periarticolare, temperatura sui 38°, dispnea, sub-edema agli arti inferiori per cui è accolta in clinica.

Esame obbiettivo: aspetto piuttosto grave, dispnea, cianosi.

Polso: aritmia completa, frequenza 140, temperatura 38°,3, pressione arteriosa 120/90. Elettrocardiogramma: aritmia completa per fibrillazione auricolare impura con rare extrasistoli ventricolari sin.

Fegato: in basso arriva all'ombellicale trasversa, milza nei limiti. Articolazioni: lieve tumefazione delle grosse articolazioni, degli arti inferiori.

Urine: quantità fra 400 e 800 cc., densità 1025, albumina 12.5 ‰, glucosio, acetone, indacano, urobilina, pigmenti biliari, assenti: urea 14,2 ‰; cloruri 9,28 ‰. Sedimento: rari globuli bianchi e rossi, moltissimi cilindri jalino-granulosi. Non granuli birifrangenti.

Azotemia gr. 0.56 ‰, cloruremia (nel sangue in toto) gr. 4.94 ‰, colesterinemia: mgr. 230 %; proteine totali 6.47 %; albumine 3.60 %; rapporto albumine/globuline = 1.25.

Agglutinazioni ed emocultura negativa. R. W., M. T. R., Kahn: negative. Cutireazione alla tubercolina: positiva, Hb = 80; Gl. rossi = 4.500.000; val. glob. = 0,88; globuli bianchi = 9.900; neutrofili 74; eosinof. 2; linfociti 20; monociti 4.

Sulla sintomatologia renale, che comparve prima di quella articolare e cardiaca è da valutare l'azione della chemioterapia eseguita (mercurio-bismuto): nefrite della chemioterapia? Quanto questa chemioterapia abbia avuto importanza sulla sintomatologia articolare, sapendosi che vi sono i reumatismi poliarticolari della chemioterapia, non si può sicuramente precisare poichè vi furono, in un soggetto che già a 16 anni aveva sofferto di poliartrite, anche i dolori di gola che precedettero la sintomatologia poliarticolare stessa e quella cardiaca.

Tali considerazioni devono essere fatte anche perchè la forma regredì bene *senza trattamento salicilico*, e più presto di quanto non possa anche evolvere spontaneamente una forma reumatica.

Dal lato cardiaco fu trattata con digitale, chinidina e canfora e per il lato renale ed articolare con la nostra terapia, iposolfito e calcio associato ad autoemoterapia; non fu usato, come si è detto, salicilato.

I dolori articolari si ridussero rapidamente ed in quattro giorni erano già scomparsi. L'albuminuria dal 12.5 ‰ passò al 7° giorno di cura al 0.5 ‰, mentre l'abbondantissima cilindruria si ridusse a qualche cilindro già al 3° giorno di cura, e l'azotemia passò in quest'epoca da 0,56 a 0,36 e poi a 0,26. La temperatura (38°.3-38°.9) gradualmente in 10 giorni scomparve, mentre le condizioni cardiache migliorarono (polso da 140 m', a 64-70 m'.), e lo stato generale, le forze, e l'aspetto miglioravano notevolmente e la paziente uscì guarita.

***

Dopo la descrizione dei risultati ottenuti in questi casi di glomerulonefrite diffusa acuta, che costituiscono il campo di elezione della terapia desensibilizzante, ricordiamo brevemente quelli avuti in tre casi di *glomerulonefrite cronica* (rene grinzo secondario) che presentavano il corteo classico dei sintomi: iperazotemia, ipertensione, poliuria, isostenuria, anemia, ecc.

Questi tre casi in cura da molto tempo e trattati con i comuni metodi, diuretici, ipotensivi, dieta, ecc. furono anche sottoposti a piccole trasfusioni con sangue stabilizzato con iposolfito secondo la nostra tecnica, piccole trasfusioni fatte talvolta dopo un salasso di altrettanta quantità di sangue, ed anche alla ossigenoterapia, sottocutanea.

I risultati ottenuti con tutti questi metodi furono modicamente e transitoriamente vantaggiosi, come già si sa.

Sottoposti poi alla nostra terapia non si ebbero che modesti vantaggi sull'azotemia e sulla pressione arteriosa, ma invece una discreta evidente utilità ne trassero i tre pazienti per quanto riguarda lo stato generale, le forze, la cenestesi. Questo può costituire già un dato di qualche interesse, nella scarsezza o assoluta mancanza di mezzi utili, nelle forme croniche e benchè il decorso successivo sia stato quello abituale. Questi tre pazienti avevano i reni che pesavano dai 40 ai 100 gr. l'uno, con l'aspetto macro e microscopico

tipico del rene grinzo secondario. Dovendo sempre in Clinica ragionare, come dice il nostro Maestro, anatomopatologicamente, c'è da chiedersi che cosa si possa sperare dalla terapia quando le lesioni renali sono arrivate a questi gradi.

Ed è qui che risalta ancor più il vantaggio d'avere una terapia attiva per le forme acute, il vantaggio della *diagnosi precoce e della cura precoce anche nella terapia renale*, per poter impedire per quanto è possibile il passaggio della forma acuta alla cronica, e qui, come dice anche Volhard, sta più che tutto la profilassi della nefrite cronica stessa.

Se nel decorso di una *nefrite subacuta o cronica* avviene una *riacutizzazione* allora su questa la nostra terapia può, come si nota nettamente nel caso 5°, giovare. E così è avvenuto probabilmente nel caso di Volterra, nefrite cronica iperazotemica, trattato con l'iposolfito di sodio con un concetto diverso dal nostro, con lo scopo cioè di fornire al fegato radicali solfatici utilizzabili per la coniugazione dei composti fenolici ottenendo un certo miglioramento non persistente.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

L'A. riassume nella prima parte del lavoro l'eziologia e la patogenesi della glomerulonefrite acuta diffusa prendendo in considerazione con particolare riguardo il determinante o concorrente fattore allergico.

Ricorda i vari lavori sull'allergia sperimentale renale e specialmente quelli di Masugi. Conclude in accordo con questo A., che: la glomerulonefrite diffusa a differenza di quella a focolaio, potrebbe essere considerata come una manifestazione di natura allergica che si svolge nell'apparato vascolare glomerulare renale.

L'antigene potrebbe essere di *origine batterica*, per lo più streptococcica nelle forme comuni di origine tonsillare e forse nelle forme post-scarlattinose, o *non batterica*: medicamenti vari, alimenti, ecc.

È discussa la teoria dell'ischemia di Volhard ed in base allo studio del fenomeno allergico, nel quale come dati primi si nota spasmo ed edema essudativo, è espressa l'ipotesi che l'angiospasmo e l'ischemia consecutiva possano anche costituire una fase, precoce, del processo allergico seguita poi dall'iperemia e dall'essudazione di masse albuminose, con diapedesi di globuli rossi, proliferazione endoteliale, ecc., ecc.

Dati questi concetti generali allergici, come in tutta la patologia delle malattie allergiche anche nel campo renale, risalta, l'importanza del fattore costituzionale, del terreno organico, del *terreno allergico*.

Particolare valore è dato alla causa perfrigerante.

L'A. ammette che la « perfrigeratio » agisca in queste forme renali, come in altre forme « a frigore » più che tutto come *fattore scatenante aspecifico* in soggetti *comunque in stato di sensibilizzazione*, parallergia. Tale ipotesi può spiegare meglio di ogni altra finora ammessa, l'azione di uno stesso fattore, il raffreddamento, in affezioni diverse (nefriti, pleuriti, polineuriti, reumatismo, ecc.), ad eziologia anche diversa, ma a patogenesi forse unica allergica.

È discussa anche l'allergia specifica da freddo di cui l'importanza, come altri fattori di allergia da cause fisiche (luce, caldo, ecc.) viene sempre meglio conosciuta.

È accennato ai rapporti che possono correre fra tonsillite e glomerulonefrite diffusa, reumatismo articolare acuto ed endocardite.

È discussa anche l'interpretazione patogenetica delle nefriti da chemioterapia, da trasfusioni, da sieroterapia.

Sebbene l'ipotesi allergica della glomerulonefrite diffusa fosse verosimile, mancava finora un dato di notevole importanza: una *terapia di desensibilizzazione. Il concetto e l'applicazione di questa terapia nella glomerulonefrite diffusa*, con i suoi ottimi risultati che appoggiano a lor volta l'ipotesi patogenetica ammessa, costituisce il contributo originale portato dall'autore.

È indicata dettagliatamente la *terapia di desensibilizzazione aspecifica* che l'A., dopo varie prove con varie sostanze consiglia. Come base di trattamento usa attualmente l'iposolfito di magnesio ed il cloruro di calcio in soluzione fisiologica glucosata nella formula seguente:

Iposolfito di magnesio	gr.	1
Cloruro di calcio	»	0,80
Glucosio	»	1
Soluzione fisiologica	cc.	10

Da usarsi per endovena. Sono indicate le dosi graduali, che sono tuttora allo studio, da 3 a 7 cc. e la condotta della cura preferibilmente prima a giorni alterni, poi ogni terzo giorno, per un totale da 3-4 fino anche a 7-8-10 iniezioni a seconda dei casi, regolandosi sulla risposta alla seconda terza iniezione e facendo particolare attenzione e sorveglianza ad un eventuale aumento dell'ematuria.

I risultati ottenuti finora in 9 casi (1) di glomerulonefrite diffusa acuta sono stati ottimi come si vede dalle tabelle riportate, costantemente rapidi, nettamente superiori a quelli che si possono ottenere con ogni altra terapia e non solo sulla sintomatologia renale ma su tutto il quadro morboso. Si è osservato cioè: aumento rapido della diuresi, caduta rapida della ipertensione arteriosa, dell'iperazotemia e dell'albuminuria, scomparsa degli edemi, normalizzazione del sedimento urinario e scomparsa della febbricola (37,1-37,4) che spesso è presente nella glomerulonefrite diffusa. Lo stato generale venne pure beneficamente influenzato: aumento delle forze, dell'appetito.

Benchè la casistica non sia finora numerosa, sembra di poter dire che con *questo metodo di cura*, che l'A. propone a più larga sperimentazione come *trattamento* della glomerulonefrite acuta diffusa, si ottiene la rapida regressione del quadro morboso.

Tale trattamento desensibilizzante potrebbe essere consigliabile nelle *varie forme di glomerulonefrite acuta diffusa;* da tonsillite, reumatismo, scarlattina, ecc. e nelle nefriti della chemioterapia, della sieroterapia e della trasfusione, ma su di ciò l'esperienza ulteriore potrà dire. Oltre alla glomerulonefrite diffusa acuta sono state trattate altre forme renali: glomerulonefrite a focolaio, amiloidosi renale, nefrosi lipoidea: in queste si sono ottenuti risultati mediocri o negativi. Nella glomerulonefrite cronica più che l'azotemia e l'ipertensione può essere beneficamente influenzato lo stato generale del paziente.

È discusso il meccanismo d'azione della terapia consigliata e, ritenuta poco probabile in base a ricerche personali, l'azione diuretica diretta, è ammessa piuttosto l'*azione desensibilizzante antiallergica,* secondo il concetto con cui è stata iniziata. Tale terapia sembrerebbe dover portare alla *ridu-*

(1) Altri due casi trattati dopo l'estensione della nota hanno dato uguali ottimi risultati. Complessivamente quindi 11 casi.

zione della permeabilità vasale, aumentata nel fenomeno allergico, *azione antiessudativa*, con *riassorbimento dell'essudato*, dell'edema già formato, e successiva *decompressione delle anse glomerulari*, di cui può anche ridursi l'eventuale fattore spasmo, e conseguente *ripristino della circolazione glomerulare*. Da ciò ne seguirebbe: *aumento della diuresi e sblocco renale*, con successiva *caduta dell'ipertensione arteriosa, dell'iperazotemia* ed il *miglioramento dello stato generale*, ecc.

La profilassi si basa sui concetti patogenetici ammessi. Per la glomerulonefrite cronica si basa specialmente sulla diagnosi e sulla terapia precoce della forma acuta e su periodici controlli medici profilattici. Per la forma acuta la profilassi piuttosto difficile, deve mirare anzitutto al terreno organico, quindi alle comuni cause eziologiche: angine, tonsilliti di cui è da farsi una terapia precoce con chinino o meglio con piramidone chinino, oppure con bismuto.

I soggetti verranno protetti contro i *raffreddamenti* dopo dei quali può essere consigliabile riposo a letto, al caldo e sudorazione abbondante e qualche pastiglia di efetonina. Ciò può valere anche per la profilassi della glomerulonefrite diffusa della scarlattina nella quale può anche farsi durante il periodo intervallare la nostra terapia desensibilizzante a tipo preventivo.

È riportata infine la casistica; per ogni paziente è stata fatta l'anamnesi allergica famigliare e personale. Benchè ciò debba essere fatto su più larga scala si è notato che talvolta nei precedenti famigliari e personali vi sono delle chiare note allergiche.

BIBLIOGRAFIA.

AKLSTRÖM. *Acta Path. et Microb. Scandin.*, Suppl., 29, pp. 1-174, 1936.

ARNOTT, KELLAR e MATTHEW. *Experimental glomerulonephritis produced by the use of specific sera.* Edinburg Med. J., aprile 1936, p. 233 e *Hypertension associated with experimental serum nephritis.* Edinb. Med. J., aprile 1937, p. 205.

BARBIERI e PASQUALI. Bollett. Soc Med. Chir., Pavia, fasc. 6, 1934.

BATTAGLIA. *Sulla patogenesi della glomerulonefrite diffusa.* Dal volume pubblicato per le onoranze al prog. PEPERE.

BEZY e FABRE. Rec. in Presse Méd., n. 36, p. 736, 1933.

BOUGTON. Transactions of Chicago Pathol. Soc., 1915.

CESARIS DEMEL. *Anafilassi.* Ediz. Istit. Sierot. Milanese, 1923.

COHEN. *Néphrites anaphylactiques.* Thèse de Paris, 1931.

CORELLI. *Eziologia e terapia delle agronulocitosi. Importanza del piramidone, barbiturici e chinino.* Haematologica, 15-VIII-1934.

ID. *Emopatie da arsenobenzolo. Terapia, profilassi e patogenesi degli accidenti della chemioterapia.* Haematologica, XVII, 1936

ID. *Polineurite arsenobenzolica.* Policlinico, Sez. Prat., XLII, 1935.

ID. *Il fenomeno della « riaccensione istaminica » di manifestazioni allergiche.* Policlinico, Sez. Medica, ottobre 1937 e Klin. Woch., n. 44, 1937.

ID. *Ittero catarrale, sindrome allergica, epatite allergica. Terapia di desensibilizzazione* (in corso di stampa).

D'ARBELA. Baglivi, I, n. 1 e 2, 1935.

DUVAL e HIBBARD. Journ. Exp. Med., 1926, 567.

EPPINGER, KAUNITZ e POPPER. *Die seröse Entzundung.* Springer, Vienna, 1935.

FAHR. *Ueber experimentelle Glomerulonephritis.* Klin. Woch., n. 15, p. 505, 11-4, 1936.

ID. *Ueber das entzundliche Ödem der Niere.* Deuts. Med. Woch., n. 39, pag. 1581, 1936 e n. 48, pag. 1943, 1936.

FERNAND-NUÑEZ. Amer. J. of Trop. Med., sett. 1936, rec. in J. A. M. A., II, p. 2000, 1936.

FISCHER. *Rheumatismus.* Springer, 1933.

FRÄNKEL. Citato da KORANYI.

GAMNA. *Nefrite sierosa.* Athena, aprile 1937

GEDDA. *Sulla diatermoterapia delle nefriti.* Min. Med., n. 41, p. 512, 1933.

GRASSL. Münch. med. Woch., 1932, p. 1469.
HALFER e WOLISCH. *Atti Soc. Med. Chir.*, Padova. Comunicazione del 27 giugno 1930, p. 167-183, 1931.
HANSEN-PRUSS, LONGCOPE e O' BRIEN. J. Clin. Investigation, 7, 543, 1929.
HEMPRICH. Z. Exper. Med., 95, 304, 1935.
HORTON, BROWN e ROTH. *Hypersensitiveness to cold ecc.* J.A.M.A., 107, 1263, 1936.
HÜCKEL. *Die Veränderungen in Beginn der diff. Glomerulonephritis.* Münch. med. Woch., n. 35, pag. 1526, 1928.
JAUSION, LENÈGRE e VENDEL. *Le rôle de la sensibilisation dans les eczémas et sa preuve thérapeutique.* Bull. Soc. Dermat. et Syph. Seance, 9-2-1928.
KABELICK. Cecká Dermat., 9, 507, 1928 e Presse Méd., n. 67, 1933.
KÄMMERER. *Allergische Diathese und allergische Erkrankungen.* Bergmann, München, 1934.
KASHIWABARA. Mitt. Path. Inst. Sendai, 8, 371, 1935.
KLINGE. *Hyperergie.* Deutsch. Med. Woch., n. 6-7, 1936.
KNEPPER. Klin. Woch., n. 16, 1937 e n. 39, 1934.
KRLYLOW. Beitr. Path. Anat., 94, 126, 1934.
KOWALCZIKWA. Polska Gaz. Lekarska, XV, n. 50, 1936.
KORANYI. *Nierenkrankheiten.* Springer, Berlin, 1929.
KORÁNYI e HÁMORI. *Patogenesi della nefrite diffusa. Studi sulla pressione del sangue e sulla permeabilità capillare nelle forme sperimentali (tipo Masugi).* Zschr. f. Klin. Med., 1930, 774 - 783, 1936.
LEBDUSKA. C. R. Soc. Biol., p. 1171, 1928.
LOEPER. Presse Méd., n. 88, p. 1703, 1936.
LONGCOPE. Journ. Exp. Med., n. 18, 678, 1913.
ID. Am. J. Med. Sc., 625, 1916
LUKENS e LONGCOPE. Journ. Exp. Med., 511, 1929.
LUMIERE e CHEVROTIER. Ac. des Soc., Paris, 26, 6, 1920.
LUMIERE. Acc. Sc. de Paris, 23-X-1928; Acc. de Méd., Paris, 4-XII-1928; Progrès Médical, n. 3, 1931.
MARCOLONGO. *La glomerulonefrite diffusa acuta reumatica.* Arch. Scienze, Med., LXI, f, 2, 1936.
MASUGI. *Zur pathogenese der diffusen glomerulonephritis als allergischer Erkrankung der Niere.* Klin. Woch., n. 11, p. 373, 1935.
ID. Beitr. Path. Anat., 91, 82, 1933, e 92, 429, 1934: Zbl. Inn. med., 56, 417, maggio 1935.
MASUGI e ISABASI. Beitr. Path. Anat., 96, 391, 1936.
MASUGI e SATO. Virchow's Arch. 293, 615, 1934.
MICHELI. e MARCOLONGO. Trattato Medicina Interna di Ceconi, vol. III, II ediz., Min. Med. Torino.
MILHIT e FOUQUET. Gaz. Méd. de France, 12 settembre 1932.
MORO e KELLER. Dtsch. med. Woch., 51, n. 25, p. 1015-1017, 1925.
NOBECOURT e PAISSEAU. C. R. Soc. Biol., 1909
PENTIMALLI. Wirchows Arch. Path. Anat., 1929, 193.
PIAZZA. *Nefrite anafilattica.* Annali di Clin. Medica, a. VIII-IX,, f. III e Comunicaz. VI Congresso Med. Siciliano aprile 1921 e Atti della R. Accad. Scienze mediche di Palermo, 1933.
PIRQUET. Arch. Int. Med., 1911, 259, 383.
PUNTONI. Boll. Soc. Med., Bologna, 1911.
RADVAN. *Choc istaminique, ecc., cryoallergie.* J. des Prat., n. 28, 10 luglio 1937.
RAVAUT. *L'importance des traitements internes en dermatologie. L'emploie du cacodylate de soude à hautes doses et de l'yposulfite de soude.* Presse Méd., p. 73, 28-I-1920.
RICCITELLI e CIUFFINI. *Ricerche sperimentali sull'anafilassi renale.* Rivista di Biologia, IX, VI, 1927.
RICCITELLI. Comunic. Congresso Soc. Ital. Med. Int., Roma, 1936.
RICHET fils, TZANCK e COUDER. *La nephryte anaphylactique existe-t-elle?* Journ. Méd. Français, n. 5, 1930.
RONDONI. *L'anafilassi, Lustig. Malattie infettive dell'uomo ed animali.* Vallardi, 1922.
RÖSSLE. Wien. Klin. Woch., n. 20-21, 1932; e Klin. Woch., 1933, p. 574; e 1935, p. 769.
SANARELLI. Annales Inst. Pasteur, 38, 1924, p. 11; e Athena, n. 2, 1937.
SHAFFER. Arch. Dermat. a. Syph., 29, 173, febbr. 1934.
SCHIK. Jber Kinderheilk, 132, 1907.
SMADEL e FAAR. J. Exp. Med., 1937, aprile, p. 527.

SWIFT e SMADEL. J. Exp. Med., 1937, aprile, p. 557.
THANNHAUSER. Münch Med. Woch., 1932, p. 1890.
TROPEA. Clin. Ostetrica, 1934.
TSCHARNOTZKI. L'anaphylaxie, 1909.
TZANCK e J. COTTET. *Les intolérances rénales*. Presse Méd., n. 21, p. 411, 1934.
TZANCK, J. COTTET e NEGREANU. *La place des intolérances rénales dans le classement des néphropaties*. Presse Méd., n. 38, p. 761, 1936.
VAGUE. *Epatonefriti acute ed anafilassi*. Gaz. Hôp. n. 11, 1936.
VAUBEL. Beitr. Path. Anat., 1932, 374.
VEIL. Deutsch. Med. Woch., n. 14, 15, 16, 1929.
VOLHARD. *Attualità di Terapia Medica*, vol. I, Ediz. Istituto Sieroterapico Milanese, 1937.
ID. *Trattato Mohr e Staehelin*, vol. III.
ID. *Pathologie Fonctionnelle des Maladies Rénales*. Annales Merck, 1936, II-III parte.
VOLTERRA. *Lo Sperimentale*. Accad. Med. Fis. Fiorentina. A. LXXXIV, fasc. V, 1932.
WEISS. Beit. Path. Anat., 96, 111, 1935.
WIDAL. C. R. Soc. Biol., 75, 429, 1913.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
diretto dal prof. G. MELLI.

Ulteriori ricerche sulla reattività cutanea dell'uomo ai bacilli tubercolari.

Lesioni del tipo del fenomeno di Koch provocate mediante l'iniezione intradermica di corpi bacillari.

Dott. E. CARLINFANTI.

L'esplorazione clinica dello stato allergico tubercolare è stata fino ad ora limitata allo studio delle reazioni tubercoliniche. Su questa base sono fondate le dottrine che attraverso l'evoluzione dell'allergia stabiliscono il succedersi dei diversi stadi dell'infezione tubercolare; e con quest'unico metodo viene determinata l'esistenza di stati anergici insorti per influenze specifiche o aspecifiche, manifestatesi durante una fase della malattia tubercolare, ovvero nel corso di altre infezioni (morbillo, linfogranuloma maligno).

Le ricerche sull'infezione tubercolare sperimentale hanno dimostrato da lungo tempo che l'animale infetto accanto alla sensibilità alla tubercolina presenta una notevole resistenza alle reinoculazioni bacillari. Quest'ultima si manifesta con una reazione infiammatoria che si forma nel punto d'inoculazione (reazione provocabile anche con bacilli morti) e con la mancata generalizzazione del processo.

Quando la ricerca sperimentale venne diretta a definire i rapporti fra l'uno e l'altro fenomeno fu possibile dimostrare la dissociabilità fra i due modi di reazione, sì da indurre alcuni AA. a ritenere allergia ed immunità due stati distinti — anche se talvolta interferenti — (Boquet), o addirittura indipendenti (Ilvento, Maggiora e Vivaldi).

Partendo da questi presupposti teorici, intrapresi a studiare con ricerche che ho recentemente pubblicate, la possibilità di praticare sull'uomo il saggio della reattività cutanea ai corpi dei bacilli di Koch. Constatata tale

possibilità eseguii uno studio comparativo su un centinaio di pazienti tubercolosi e non tubercolosi a mezzo di tubercolina e di bacilli tubercolari uccisi a 70° C.; non conoscendo l'attività dell'antigene bacillare sull'uomo ritenni prudente usare la via epidermica piuttosto che quella intradermica.

Con questa tecnica constatai che non sempre esiste parallelismo fra le reazioni in esame: s'incontrano infatti individui, i quali pur reagendo assai debolmente alla tubercolina presentano tuttavia una spiccata reattività ai corpi bacillari. Tale dissociazione fra le reazioni studiate dimostra che l'allergia specifica non è equivalente in ogni soggetto, e che il saggio con la sola tubercolina non è sufficiente a definire la fisionomia allergica individuale risultante dalla sensibilizzazione elettiva verso determinate frazioni antigene del bacillo di Koch.

Raggiunta così la dimostrazione di questo stato d'« allergia elettiva », mi sembrò che la continuazione di queste ricerche potesse condurre ad ulteriori risultati, se all'apprezzamento dell'intensità della reazione, si fosse accompagnato lo studio qualitativo della reazione stessa, eseguito mediante un esame delle diverse modificazioni attraverso le quali si svolge la risposta della cute all'antigene.

Già nel corso delle ricerche ora ricordate avevo osservato che l'aspetto della reazione non era sempre costante, variando i suoi caratteri da individuo a individuo. Ma ritenni che ricerche di questo genere avrebbero difficilmente condotto a risultati evidenti se non fossero state eseguite mediante l'iniezione intradermica.

Mi accinsi perciò a saggiare la reattività dell'uomo ai bacilli di Koch per questa via, incoraggiato dall'aver constatato che anche le più gravi lesioni ottenute con l'applicazione epicutanea della pasta bacillare avevano avuto un'evoluzione abbastanza rapida verso la guarigione.

Delle culture di bacilli tubercolari dello stipite bovino Vallée in terreno liquido di Sauton vennero lasciate per cinque ore a 70° C., quindi filtrate su carta e lavate abbondantemente facendo passare attraverso il filtro qualche litro di acqua distillata: la patina rimasta sul filtro venne completamente essiccata nel vuoto. Fu quindi eseguito il controllo biologico e culturale della sterilità dei bacilli preparati, e soltanto dopo che fu trascorso il tempo d'osservazione (due mesi per le cavie inoculate con dieci mgr. del materiale) vennero iniziate le esperienze sull'uomo.

Al momento dell'uso una piccola quantità di bacilli veniva prelevata, pesata su bilancia di precisione, ed emulsionata in soluzione fisiologica, così da ottenere un'emulsione omogenea di 1 mgr. di bacilli per cmc. Da questa venivano preparate successive diluizioni al 1/10 fino a una diluizione contenente 10^{-6} mgr. per cmc.

Le prime prove vennero effettuate a partire dall'ultima diluizione. Con una sottile siringa da 1 cmc. veniva eseguita un'iniezione strettamente intradermica di 0,1 cmc. dell'emulsione, inoculando così 10^{-7} mgr. di bacilli, cioè appena qualche unità bacillare. Il saggio della reattività veniva continuato, con le emulsioni più concentrate fino a giungere, quando era necessario alla dose di 0,1 ed anche di 1 mgr.

In seguito mi ritenni autorizzato dall'esito delle prime prove a cominciare dalla dose di 10^{-6} mgr., ed a effettuare l'aumento della dose nelle prove successive saltando alcune delle diluizioni scalari.

I risultati ottenuti su un gruppo di 26 soggetti tubercolosi e non tubercolosi variano dalle reazioni completamente negative (anche all'iniezione di

0,1 mgr. di bacilli), alle reazioni gravi ottenute in individui che presentavano una spiccata sensibilità anche alle dosi minime dell'antigene.

Riguardo ai caratteri delle reazioni, prendendo a considerare quelle a dosi medie di bacilli, (10^{-4}, 10^{-5} mgr.), si può affermare che esse variano notevolmente da soggetto a soggetto. Le manifestazioni osservate sono rappresentate da due ordini di reazioni, le cui forme più tipiche costituiscono gli estremi di una scala di reazioni miste.

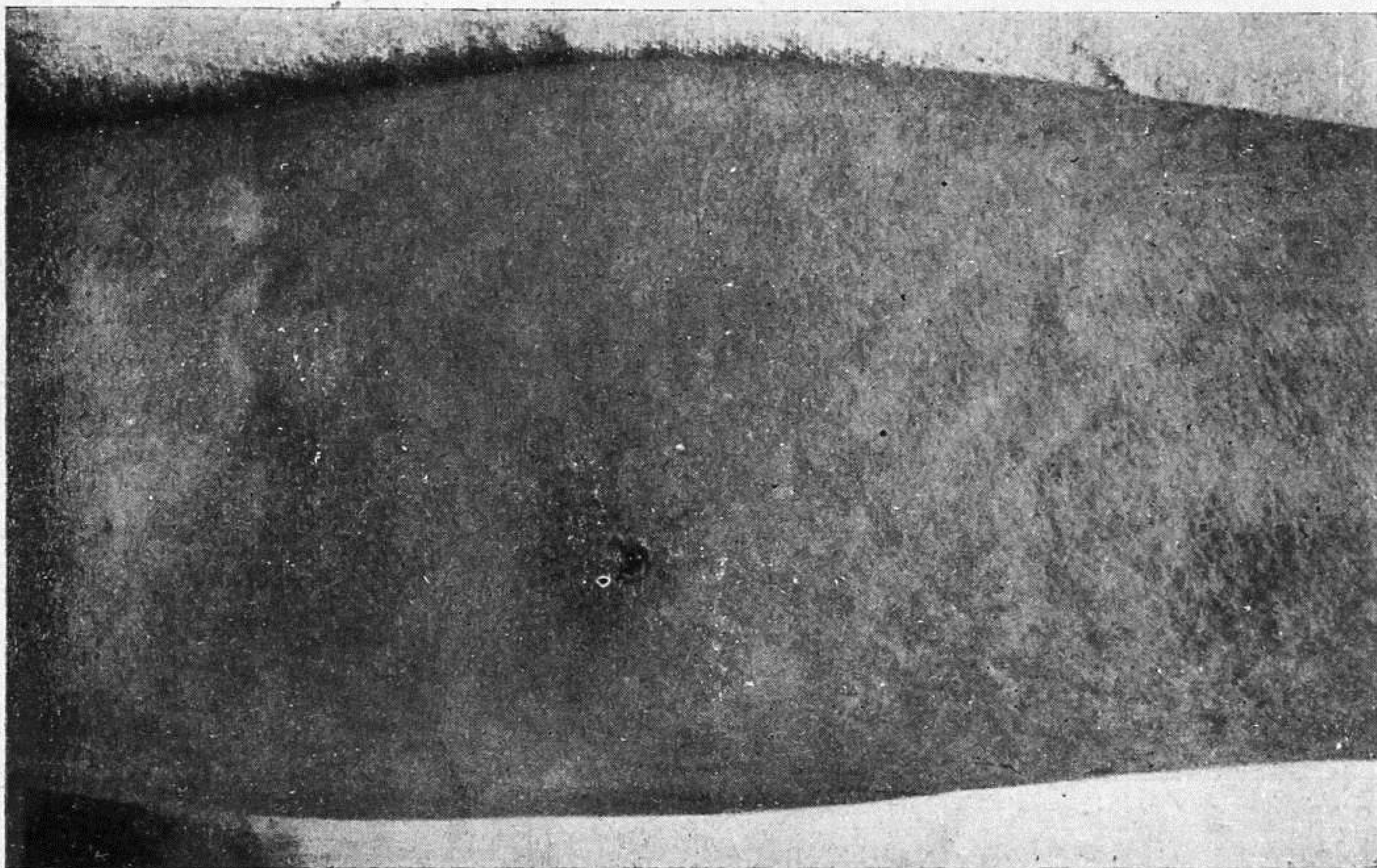


FIG. 1.

I tipo (vedi fig. 1). Reazione costituita da un'area d'ispessimento del derma circondata da un alone eritematoso. La sede dell'iniezione era per lo

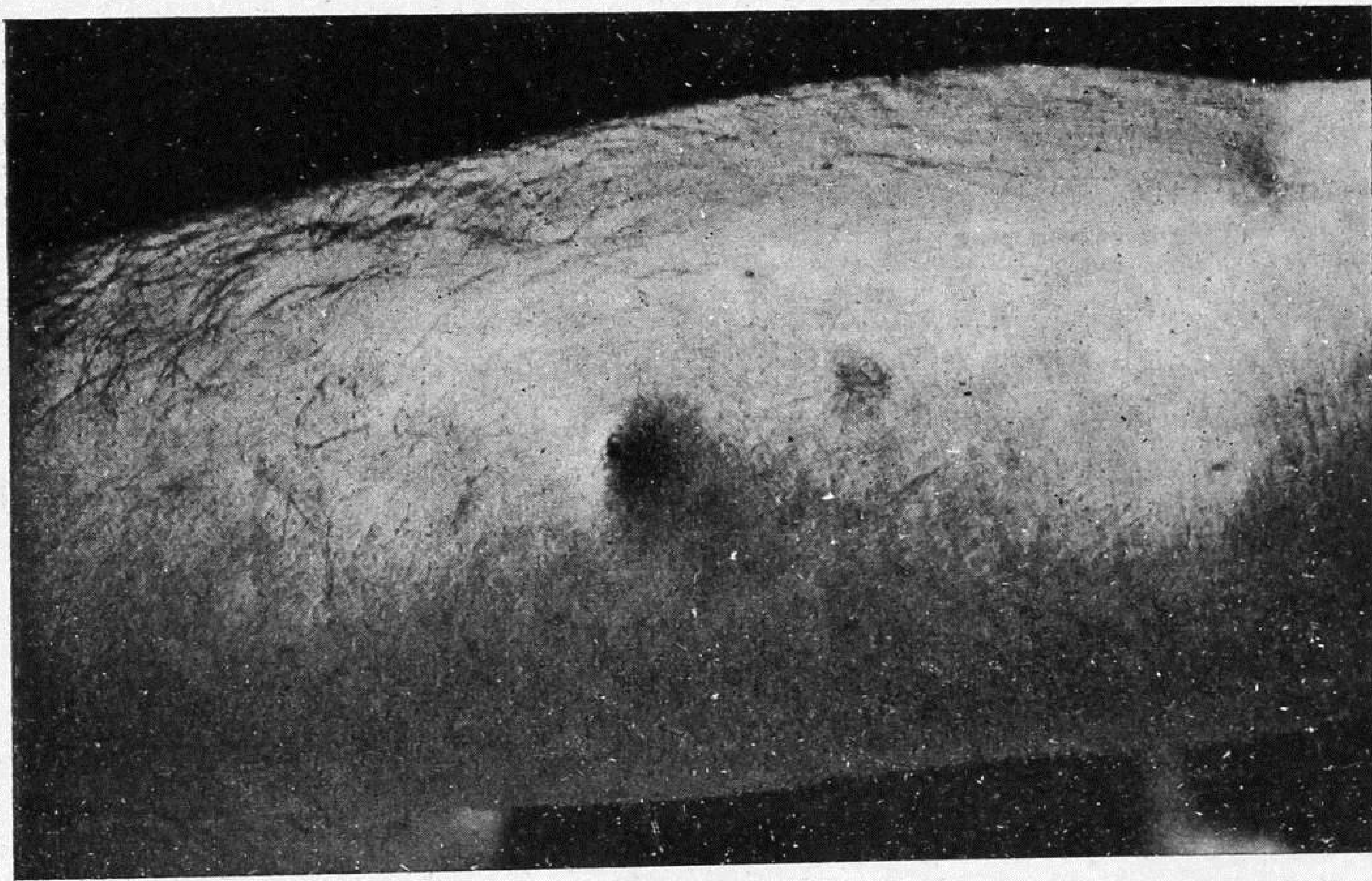


FIG 2.

più leggermente dolente e pruriginosa nei primi due giorni. Questo tipo di reazione non si distingue per nessun carattere dalla intradermoreazione alla tubercolina, e si accompagna per lo più ad un'alta reattività alla tubercolina.

II tipo (vedi fig. 2). Reazione assai scarsa nel primo giorno; nei giorni successivi formazione di un nodulo del diametro di 0,5-1 cm., del tutto in-

dolente, sormontato da cute che assume un colorito rosso-violaceo. Dopo qualche giorno il nodulo si rammollisce e poi si apre all'esterno, dando luogo alla fuoriuscita di pus biancastro, non molto denso, sterile, costituito da polinucleati con nuclei in degenerazione reticolare o picnotica.

Questo nodulo suppurato, una volta svuotatosi, procede rapidamente verso la guarigione e dopo una quindicina di giorni non rimane al suo posto che una piccola escara senza che le linfoghiandole regionali abbiano manifestato risentimento alcuno.

Oltre a questi due tipi di reazione abbiamo osservato tutte le forme miste, nelle quali si sovrapponevano gli elementi della reazione papulo-eritematosa a quelli della nodulare circoscritta.

La reazione del secondo tipo, contrariamente a quelle del primo, assumevano un aspetto completamente diverso da quello tubercolinico, mancando in esse quella tendenza all'edema e all'eritema, che caratterizza la reazione d'ipersensibilità alla tubercolina, e predominando invece i fenomeni infiammatori nettamente circoscritti al punto d'inoculazione, con esito in suppurazione ed eliminazione del materiale contenuto nel nodulo infiammatorio.

Questo tipo di lesione ricorda la reazione che in patologia sperimentale viene indicata col nome di fenomeno di Koch, e che viene interpretata come l'espressione della risposta immunitaria dell'organismo infetto alle reinoculazioni bacillari. La reazione ascessuale determinata nell'animale tubercoloso con germi morti, come nelle classiche esperienze di Borrel sul coniglio, è assai bene ravvicinabile a quella da me osservata nell'uomo (1).

Queste ricerche dimostrano dunque che accanto alla reattività alla tubercolina è possibile, mediante il saggio con i corpi bacillari constatare l'attitudine del derma di alcuni soggetti alla formazione della sede d'inoculazione di un nodulo circoscritto con tendenza alla suppurazione ed alla rapida guarigione, di una lesione cioè di aspetto e decorso analogo a quella caratteristica del fenomeno di Koch.

RIASSUNTO.

Mediante l'iniezione intradermica di bacilli tubercolari uccisi a 70° C., l'A. ha provocato nell'uomo reazioni d'intensità e di caratteri variabili da individuo a individuo.

In alcuni soggetti ha osservato reazioni di tipo nodulare circoscritto, di aspetto e decorso analogo alle lesioni caratteristiche del fenomeno di Koch.

BIBLIOGRAFIA.

BOQUET. Ann. de l'Inst. Pasteur, 40, 1926, 11.
BORREL. Bull. de la Soc. de Path. Exot., 1, 1908, 420.
CARLINFANTI. Policlinico, Sez. Med., 44, 1937.
ILVENTO, MAGGIORA e VIVALDI. Lotta contro la tbc., 11, 1933.

---

(1) Mi è sembrato prematuro ogni tentativo di stabilire un rapporto fra i diversi tipi di reazione ai corpi bacillari ed i vari stadi dell'infezione umana.

IV.

ISTITUTO DI IGIENE SPERIMENTALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
Direttore: Prof. E. BERTARELLI.

Sull'azione combinata dell'ormone sessuale maschile e della vitamina E come stimolante i processi di difesa dell'organismo, negli stati infettivi.

Dott. I. PERAGALLO e Dott. R. SCUTI.

Queste ricerche hanno avuto come punto di partenza l'osservazione di qualche caso clinico di infezione acuta gravissima, rapidamente risoltosi con esito favorevole in seguito all'ormonosieroterapia testicolare (Fraschini).

Il fatto ci è sembrato degno del più alto interesse, anche perchè sotto questo punto di vista gli ormoni sessuali sono stati pochissimo studiati: se si toglie l'osservazione di Masanao-Magara (Compt. Rend. Soc. Biol., 1935) la letteratura, per quanto accuratamente consultata, è completamente muta. Detto studioso giapponese, direttore dell'Istituto imperiale per lo studio delle malattie infettive, aveva infatti osservato come l'iniezione di ormone tanto maschile che femminile fosse dotata di un'azione difensiva contro l'infezione pneumococcica sperimentale del topo, e come essa fosse sessualmente specifica, nel senso che l'azione dell'ormone maschile era limitata al topo maschio e quella dell'ormone femminile al topo femmina.

Essendosi presentata l'occasione di avere a nostra disposizione l'ormone sessuale maschile nelle condizioni ideali di conservazione e di attività (V. Fisiologia e Medicina, fasc. III, 1935) legate al metodo originale di ottenimento attraverso il sangue refluo dalla ghiandola orchitica del toro, metodo che permette di ottenere l'ormone stesso in condizioni naturali, abbiamo creduto interessante istituire ricerche tendenti da un lato a verificare il fenomeno segnalato dall'illustre scienziato giapponese e dall'altro a studiare le possibilità di potenziare detta azione con la vitamina E.

Vedremo in seguito come e perchè sia sorta l'idea di una siffatta combinazione.

Prima di procedere alle prove in tal senso, abbiamo creduto opportuno determinare l'attività dell'ormone-siero-testicolare in unità internazionali, perchè nella memoria sopracitata i dott. Fraschini e Sacchi hanno bensì

dato la documentazione della presenza dell'ormone sessuale maschile nel siero di sangue ottenuto dalla vena orchitica del toro, ma non ne hanno definito la relativa attività in unità internazionali.

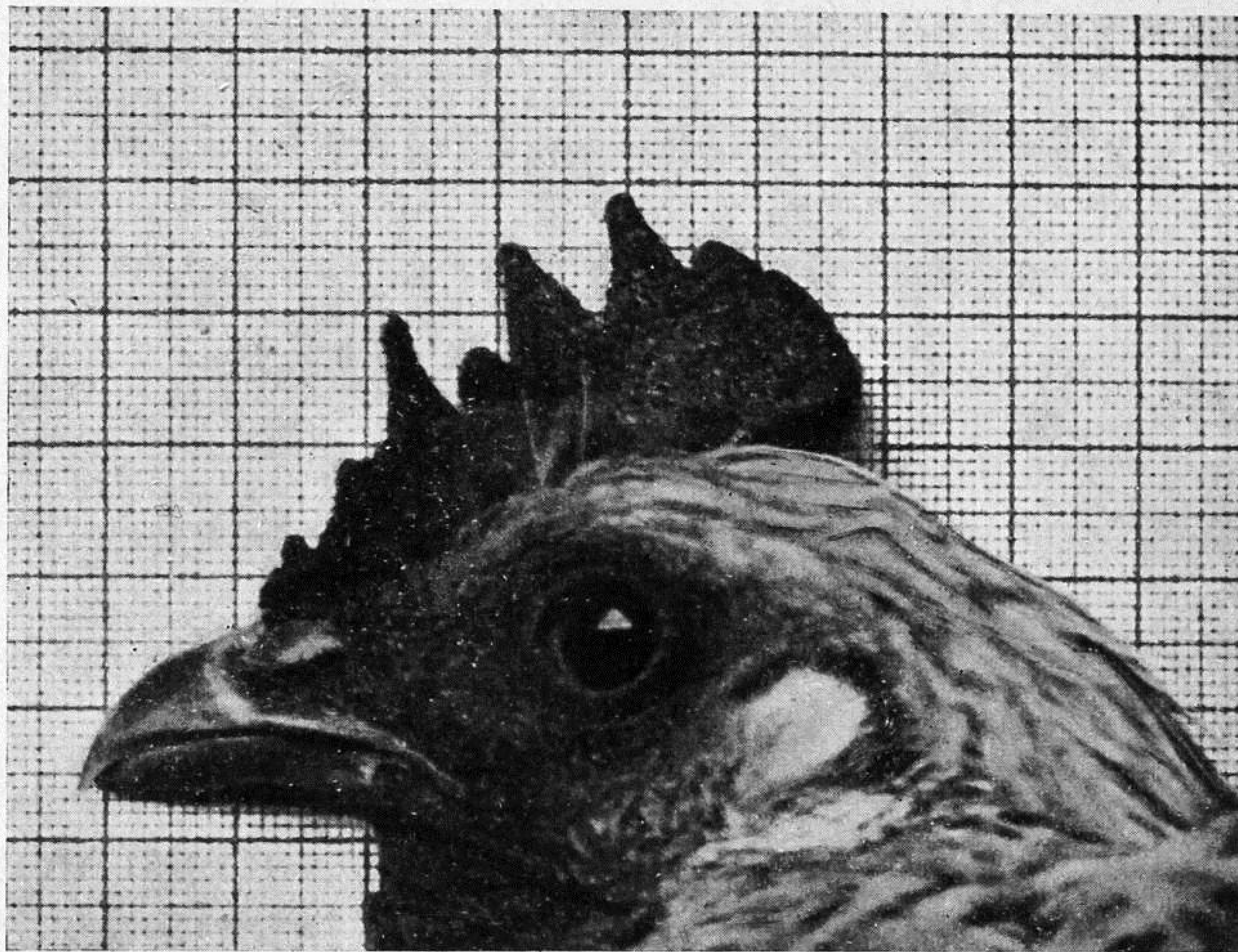


FIG. 1. — Cappone N. 3. Cresta all'inizio del trattamento.

Per questa determinazione abbiamo seguito scrupolosamente gli standard fissati dal comitato per il campionamento dei prodotti biologici della

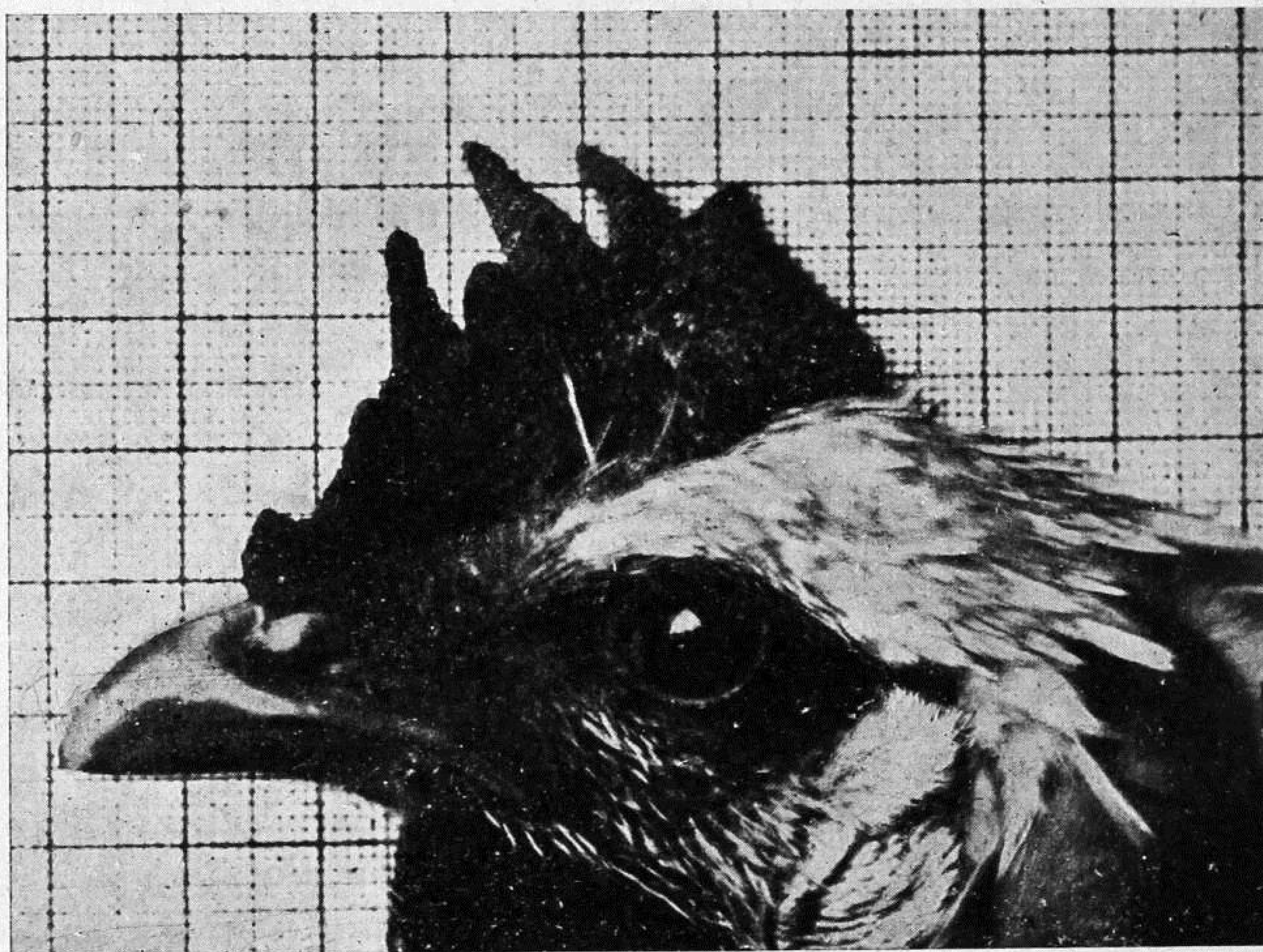


FIG. 2. — Cappone N. 3. Cresta in 4ª giornata.

Società delle Nazioni (Rapport de la IIème Conférence pour la standardisation des Hormones Sexuelles, Londres, 1935, Bull. Trim. de l'organisation d'Hygiène de la S. D. N., 1935, Ginevra)

Ci siamo quindi procurati, come è stabilito, il campione internazionale dall' « Institut for Medical Research » di Hampstead; avuto il quale, abbiamo iniziato il dosaggio.

Questo consiste nelle sue linee essenziali nel paragonare i risultati ottenuti con 0,1 mmgr. di androsterone standard, con quelli ottenuti con il campione da titolare. Per tale prova vengono usati capponi, completamente castrati da diversi mesi, la cui cresta si sia spontaneamente ridotta, assumendo un aspetto vizzo ed atrofico. L'iniezione di 0,1 mmgr. del campione internazionale di androsterone corrisponde pressapoco alla dose giornaliera suscettibile di produrre in cinque giorni un accrescimento facilmente misurabile della cresta del cappone.

Il rapporto della Conferenza raccomanda inoltre che tanto il campione standard, quanto quello da titolare, vengano sciolti nello stesso solvente ed iniettati nei muscoli pettorali del cappone.

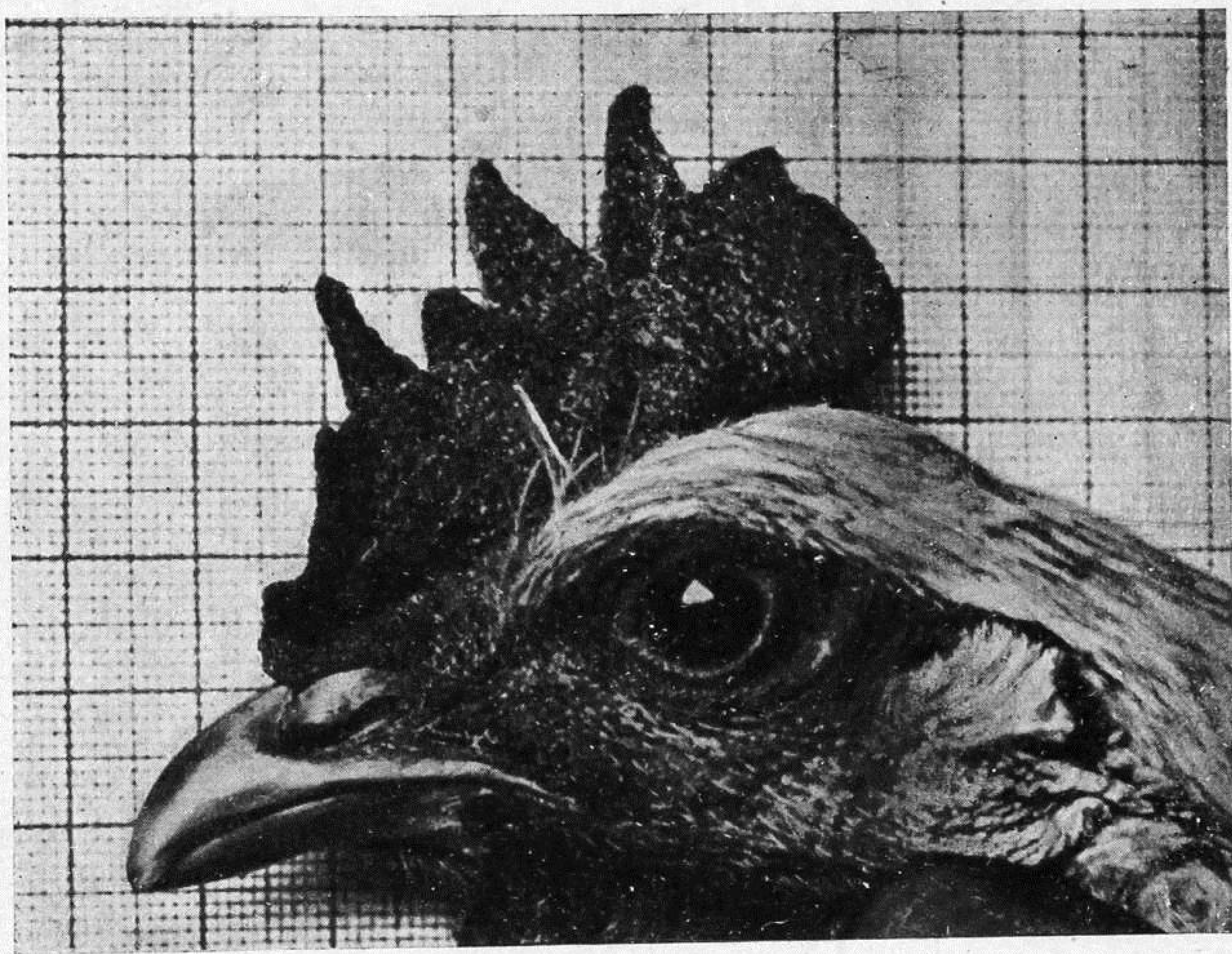


FIG. 3. — Cappone N. 3. Cresta in 5ª giornata.

È ovvio come nel nostro caso, trattandosi di siero, non si potesse seguire la prima di queste raccomandazioni. Il valore quindi in unità internazionali trovato, si riferisce al siero tal quale.

Dopo alcune prove di orientamento, siamo passati alla prova definitiva della titolazione. Per la sua esecuzione abbiamo operato così:

Vennero scelti otto capponi che si trovavano nelle condizioni volute dallo standard, e divisi in due gruppi. Al primo venne iniettata ogni giorno e per cinque giorni consecutivi 1 cc. di una soluzione di androsterone in olio, tale che in 1 cc. fossero contenuti 0,1 mmgr. della sostanza attiva (unità internazionale), e al secondo, con le identiche modalità, vennero invece iniettati nei muscoli pettorali cc. 8 di siero fresco di sangue proveniente dalla vena orchitica del toro. Orbene detta quantità di siero diede risultati pressochè identici a quelli ottenuti con la soluzione di androsterone standard, talchè si

può stabilire che cc. 8 di detto siero corrispondano ad una unità internazionale. Le accluse fotografie attestano quanto si è affermato.

Stabilita la quantità in ormone sessuale maschile contenuto nel siero, abbiamo iniziato le prove per studiare la sua azione su quella che è la resistenza generica alle infezioni. Come tipo di infezione venne scelta quella da pneumococco tipo I, perchè oltre gli altri vantaggi, il Magara l'aveva trovata molto adatta a detto tipo di ricerca.

Vennero quindi scelti come animali da esperimento topolini di peso oscillante tra i 50-60 grammi e divisi in lotti, tenendo conto dei maschi e delle femmine, per lo studio della specificità di sesso segnalata dallo studioso giapponese citato. Gli animali in un totale di 45 vennero divisi in due lotti.

Il primo, composto di 7 femmine ed 11 maschi, venne adibito a controllo e come tale ricevette endoperitoneo una dose minima mortale di pneumococco tipo I. La dose minima mortale venne definita con prove di orientamento ed era ottenuta partendo da una cultura solida in agar-sangue del detto germe. Tutti i topolini inoculati vennero a morte; la emocultura, eseguita prelevando il sangue dal cuore e seminandolo in agar-sangue con aggiunta di un poco di liquido ascitico, diede sempre risultati positivi.

Il secondo lotto composto di 23 animali (10 femmine e 13 maschi) venne iniettato sottocute per 5 giorni alterni con cc. 3 del siero sopracitato e tre giorni dopo l'ultima iniezione ricevette la dose minima mortale di pneumococco. Di questo secondo lotto vennero a morte: delle 10 femmine, 8 soggetti; dei 13 maschi 7 soggetti e cioè rispettivamente l'80 % ed il 53 %; sopravvissero 2 femmine e 6 maschi e cioè rispettivamente il 20 % ed il 47 %. Così pure vennero a morte, presentando la stessa sintomatologia dei controlli, gli altri quattro topolini (due maschi e due femmine) che avevano ricevuto con la stessa metodica 3 cc. a giorni alterni di siero dello stesso animale (toro), ma ottenuto dal sangue della vena giugulare, e susseguentemente iniettati con la dose minima mortale, allo scopo di chiarire se una eventuale azione poteva esercitare il siero di per se stesso, privo di ormone sessuale maschile. In questo siero, ottenuto dal sangue della vena giugulare del toro, non siamo stati capaci di svelare neppure a forti dosi ed oltrepassando lo standard dei 5 giorni alcune modificazioni della cresta del cappone.

Dai risultati di questo primo gruppo di prove sperimentali resta quindi provato quanto aveva riscontrato Masanao-Magara, che cioè l'ormone sessuale maschile esercita un'azione protettiva dell'organismo durante il corso delle malattie infettive, basata sull'esaltamento dei suoi poteri di difesa. Detta azione è bensì nella nostra prova molto più accentuata per il sesso maschile, ma non assolutamente specifica come invece ha ottenuto il Magara.

Studiando il fenomeno ci siamo chiesti se eventualmente la vitamina E, la cui azione stimolante la resistenza alle infezioni da Abortus Bang ad esempio era già stata studiata e riscontrata sperimentalmente da vari autori come Vogt-Moller e Ban (1); Bay e Vogt-Moller (2), Tutt (3) e R. Moussu (4), non potesse avere un'azione simile, sia da sè sola, sia opportunamente associata all'ormone testicolare.

L'idea di associare la vitamina E all'ormone sessuale maschile era già stata prospettata dal Fraschini stesso, col fine particolarmente demografico, ad uno di noi in alcuni colloqui fin dall'inizio del 1936; ma le difficoltà legate alla estrazione della vitamina E, le verifiche per l'accertamento se con

il metodo adottato per l'estrazione essa non venisse distrutta e lo studio della possibilità di iniettarla senza inconvenienti impedirono che l'idea avesse un'attuazione immediata.

Messa a punto tutta questa fase preparatoria, ci è sembrato molto interessante riprendere il quesito dell'associazione dei due prodotti, in vista delle seguenti considerazioni teoriche: anzitutto, provato che alla vitamina E è legata una proprietà eutrofica generale dell'organismo ed una particolare sulle funzioni sessuali, era logico attendersi attraverso un'azione sia pure indiretta, un rinforzamento dell'attività dell'ormone sessuale maschile allo stato naturale; inoltre era interessante vedere se l'azione esercitata dalla vitamina E sull'apparato genitale femminile non fosse in grado, aggiunta opportunamente al siero, di estendere l'azione protettiva di questo, anche alle femmine.

Le prove vennero eseguite con la stessa metodica già usata e venne ripetuta la determinazione della dose minima mortale, nel timore che i passaggi nei terreni di cultura avessero inciso sulla virulenza del germe.

Il gruppo degli animali di controllo formato di 15 topolini (7 maschi ed otto femmine) ricevettero una dose minima mortale di pneumococco e morirono tutti in uno o due giorni di setticemia pneumococcica.

Il secondo gruppo più numeroso, formato di 50 topolini, venne suddiviso in due lotti: ad uno venne iniettato a giorni alterni per 5 volte cc. 3 di vitamina E e poi a distanza di tre giorni la dose minima mortale di pneumococco tipo I; all'altro venne invece iniettato per 5 volte ed a giorni alterni la combinazione del siero con la vitamina E, che chiameremo brevemente col nome di Vitormone (E. T.).

Vennero pure istituiti controlli nei riguardi di questi due lotti e precisamente per il primo, quattro animali due maschi e due femmine ricevevano al posto della vitamina E, la stessa quantità di olio di arachide sterilizzato oltre 170°; per il secondo pure quattro animali, due maschi e due femmine, ricevevano una combinazione di siero non contenente l'ormone, con olio di arachide.

I risultati di dette prove sono qui sintetizzati:

Lotto I, animali 22 (11 maschi e 11 femmine). Resistettero alla dose minima mortale 4 maschi 36 % e 5 femmine 45 %.

Lotto II, animali 20 (8 maschi e 12 femmine). Resistettero all'infezione 5 maschi 62 % e 6 femmine 50 %.

Controlli che ricevettero l'olio di arachide al posto della vitamina E: due maschi e due femmine tutti morti in seconda giornata per setticemia pneumococcica. Gli altri animali del controllo a cui era stata somministrata la combinazione di siero senza l'ormone e l'olio di arachide:

due maschi e due femmine tutti morti in seconda giornata per setticemia pneumococcica.

Complessivamente si ebbero i seguenti risultati quantitativi:

Somministrazione dell'ormone maschile solo: su 23 animali se ne salvarono 8 e cioè il 34 %.

Somministrazione della vitamina E sola: su 22 animali se ne salvarono 9 cioè il 40 %.

Somministrazione del Vitormone E. T.: su 20 animali se ne salvarono 11, cioè il 55 %.

Questi dati sono di per sè molto dimostrativi nei riguardi dell'azione protettiva generale svolta dall'associazione della vitamina E con l'ormone sessuale maschile allo stato naturale, nell'infezione da pneumococco. Pure interessante è il fatto che detta azione non è specifica di sesso, ma si estende tanto ai maschi quanto alle femmine.

Un altro punto ci è parso interessante verificare, e cioè fino a che limite si spinge detta azione protettiva. A questo scopo sono stati condotti esperimenti su gruppi seriali di topini trattati con il Vitormon E. T. per 5 giorni alterni alla dose nota di 3 cc. ed in seguito iniettati con una dose tre volte, 5 volte, 7 volte, 9 volte la dose minima mortale.

I gruppi erano di 15 soggetti: ecco i risultati riassunti schematicamente:

Gruppo 1° animali 15: salvi 8 cioè il 53 %; morti 7 cioè il 47 %;
Gruppo 2° animali 15: salvi 6 cioè il 40 %; morti 9 cioè il 60 %;
Gruppo 3° animali 15: salvi 3 cioè il 20 %; morti 12 cioè l' 80 %;
Gruppo 4° animali 15: salvi 0 cioè il 0 %; morti 15 cioè il 100 %.

Da queste prove risulta come l'azione protettiva si manifesta fino ad un certo limite che tocca le 5 dosi minime mortali, oltre il quale non ha più effetto, perchè tutti gli animali muoiono.

I dati ricavati da tutto il lavoro suscitano uno speciale interesse, dal punto di vista teorico della conoscenza di una proprietà legata a due fattori quali l'ormone sessuale maschile allo stato naturale e la vitamina E, e dal punto di vista pratico. Infatti detta associazione, che si è dimostrata molto utile in un'infezione acuta, come quella sperimentale, potrà dimostrarsi ancora più utile nel trattamento di alcune malattie infettive, a base delle quali sta un indebolimento progressivo dell'organismo, ed in certe infezioni croniche alle quali l'individuo reagisce torpidamente, come ad esempio alcune forme croniche di tubercolosi, per citare il caso più tipico, dove è necessario e desiderabile un risveglio ed un eccitamento dei poteri naturali di difesa, assopiti.

La prova clinica dirà in avvenire se detti risultati sperimentali sono trasportabili in patologia umana con uguale efficacia d'azione.

BIBLIOGRAFIA.

Vogt Moller e Bay. Vet. Journ., 1931, n. 4.
Bay e Vogt Moller. Vet. Journ., 90-288, 1934, z. Munch. Vet. Woch., 1931.
Tutt. Vet. Journ., 1933.
R. Moussu. T. III, n. 12, Compt. Rend. Academ. Sciences, 1935.
Masanao-Magara. Compt. Rend. Soc. Biol., 1935.

Fine del Volume XLIV (*Sezione Medica*).

Roma, 1937 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

